

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Claude DASSONVILLE

Née le 14 Juin 1930, à AVALLON (Yonne)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA PREVENTION DE L'ICTERE NUCLEAIRE
DU PREMATURE SANS INCOMPATIBILITE
SANGUINE FOETO-MATERNELLE

*Travail du Centre de Prématurés
de la Faculté de Médecine de Paris*

Président : Monsieur LELONG (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI^e

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marie-Claude DASSONVILLE

Née le 14 juin 1930 à Avallon (Yonne)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA PREVENTION DE L'ICTERE NUCLEAIRE
DU PRÉMATURE
SANS INCOMPATIBILITE SANGUINE FOETO-MATERNELLE

Travail du Centre de Prématurés
de la Faculté de Médecine de Paris

--

Président : Monsieur LELONG (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.

162



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHT (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancerologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu	
gicales (Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
(Broussais	GENNES (L. de)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RAI
Clinique medico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	N...
obstétricales (Tarnier	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

	MM.
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immuno- logie expérimentale ch.à t.pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t.pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
	(CABROL (C)
Anatomie	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSE (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) m.conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) 1.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
	(BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)

MM.

Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch
	(CORRE-HURST (Mme
Maladies infectieuses	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L) pr.s.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P.)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L.)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G) agr. p
	(LORTAT-JACOB (J.I
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPPER (J)
	(MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl)
	(LÉSOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Mlle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	(PARROT (J)pr.s.ch.
	(DEJOURS (P)
Physique médicale	(GOUGEROT (L)m.conf.
	(KELLERSHON
Pneumo-ptisiologie	(KREIS (B)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S.de)
Clini-	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
que	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
chirg.	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique	(OFFRET (G)
	((HAGUENEAU(J)	Clinique oto-	
	pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
	((BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
Clini-	((CONTE (M)	trique et pué-	
que	((DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
médi-	((MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
cale	((PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	((RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	((THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	((TURIAF (J)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM.HAUDUROY(P)pr.s.c
Biochimie médicale	ETTORI (J)pr.à t
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch
Secrétaire général de la Faculté	M.LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction	
de la Bibliothèque	M.le Dr HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
	LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecol
a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
tions qui lui seront présentées, doivent être consi-
dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en
leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A ma Soeur,

A tous les Miens.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Marcel LELONG,
Professeur de Clinique de Pédiatrie
et de Puériculture à la Faculté
de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il veuille trouver ici
l'expression de notre
respectueuse et profonde
gratitude.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur François ALISON,
Médecin des Hôpitaux de Paris,
Médecin du Centre de Prématurés
de l'Ecole de Puériculture de
la Faculté de Médecine de Paris,

Son enseignement, si géné-
reusement prodigué, nous
a initiée à la pathologie
particulière du prématuré.

Il a inspiré ce travail et
l'a constamment guidé de
son expérience.

Nous lui en témoignons ici
une sincère et respectueu-
se reconnaissance.

A nos Maîtres en Pédiatrie,

Monsieur le Professeur J. CATHALA,

Notre tout premier maître
dont les "cliniques" ont
été décisives de notre
orientation pédiatrique.

Monsieur le Docteur P. CANLORBE,

Monsieur le Docteur A. LAPORTE,

Monsieur le Docteur C. LAUNAY,

Médecins des Hôpitaux de Paris,

Monsieur le Docteur P. PETIT,

Chirurgien des Hôpitaux de Paris,

En hommage respectueux.

A nos autres Maîtres en Externat,

Monsieur le Professeur J. CHEVALLIER,

Monsieur le Professeur L. de GENNES,

Hommage respectueux.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA PREVENTION DE L'ICTERE NUCLEAIRE
DU PREMATURE
SANS INCOMPATIBILITE SANGUINE FOETO-MATERNELLE

-:-

INTRODUCTION

-:-

Le risque d'ictère nucléaire au cours de l'ictère néo-natal du prématuré en dehors de l'incompatibilité foeto-maternelle a été reconnu ces dernières années par tous les auteurs.

De nombreux traitements ont été préconisés pour le prévenir. Notre but, dans ce travail est de faire le point de cette question en pleine évolution, d'après l'expérience du Centre de Prématurés de l'Ecole de Puériculture d'octobre 1958 jusqu'à octobre 1960 que dirige le Docteur F. ALISON. Ce travail lui doit tout, nous tenons ici à l'en remercier ainsi que l'équipe médicale du Centre :

le Docteur MICHELIN, son assistant,
le Docteur R. WARBOUTON, Chef de Clinique,

le Docteur L. MARIE, notre transfuseuse qui a fait la plupart des exsanguino-transfusions, les autres ayant été faites par les réanimateurs du Centre National de Transfusion de l'Hôpital Saint Antoine dont la collaboration ne nous a jamais manquée,

le Docteur SARRUT, anatomopathologiste,
Le Docteur M. COURTOIS et Madame GRENET, nos collègues en Internat à l'Ecole de Puériculture.

Que les puéricultrices et tout le personnel du Centre trouvent également l'expression de nos remerciements pour leur aide et leur compétence appliquée à tout moment aux soins de nos petits malades.

Quand, en 1956, le Professeur Agrégé ROSSIER et le Docteur MICHELIN ont exposé les observations d'ictères nucléaires et d'ictères graves du même Centre, le traitement n'en était qu'à ses premiers essais. Depuis lors, diverses thérapeutiques ont été utilisées, parmi elles l'exsanguino-transfusion occupe une place de choix dans le traitement de l'hyperbilirubinémie du nouveau-né.

Nous étudierons l'utilisation que nous avons faite des unes et des autres et les résultats obtenus. Le but étant de passer sans encombre, c'est-à-dire sans ictère nucléaire le cap du "6ème jour".

RAPPEL HISTORIQUE

-:-

C'est en 1875, qu'ORTH fit la première description anatomo-pathologique de l'ictère nucléaire du nouveau-né, complétée en 1904 par SCHMORL qui lui donna le nom de "Kernicterus".

Dépôt de pigment jaune dans les noyaux gris centraux, noyau caudé, gyrus de l'hippocampe, noyaux sub-thalamiques, noyaux du plancher du 4ème ventricule, olives inférieures et noyau dentelé du cervelet.

Mais l'étiologie en restait inconnue.

Après avoir isolé la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité foeto-maternelle, LANDSTEINER et WIENER reconnaissent que l'ictère nucléaire en est une complication majeure. Sa possibilité en dehors de la maladie hémolytique a été décrite par VAUGHAN (1946) et PEARSON (1947) dans deux cas chacun. Des séries plus importantes furent rapportées en 1950, simultanément en Angleterre par AIDIN, CORNER, TOVEY (24 cas) et en Amérique par ZUELZER et MUDGETT (20 cas).

Ces auteurs signalent les distinctions essentiellement évolutives que l'on peut faire entre la survenue de l'ictère nucléaire, plus tardive le sixième jour de la vie au lieu du quatrième en l'absence d'incompatibilité foeto-maternelle,

et dégagent leurs caractères communs :

- ictère cutané,
- hyperbilirubinémie,
- signes neurologiques,
- séquelles neuro-psychiques.

Dans les années suivantes des auteurs de tous les pays publient leurs observations d'ictère nucléaire sans incompatibilité foeto-maternelle et affirment ainsi sa réalité et sa fréquence dans la pathologie du nouveau-né surtout prématuré, ce sont :

- en Grande-Bretagne : GOVAN SCOTT (1953) M. CROSSE, MEYER, GERRARD (1955),

- en France : SACREZ (1952) KOUPERNIK et BUHOT (1952), en 1955 : ROSSIER et MICHELIN rapportent les 16 premiers cas observés à l'Ecole de Puériculture

- en Allemagne : de 1950 à 1955, BICKEL et LINNEVEH dénombrent dans leur Centre 25 cas d'ictère nucléaire soit la moitié des prématurés morts après le 3ème jour.

Au fur et à mesure que l'importance de l'ictère nucléaire du prématuré devenait plus nette, le souci d'un traitement efficace s'accrut.

En 1947, DIAMOND avait codifié celui de la maladie hémolytique par l'exsanguino-transfusion, la thèse de BUHOT de 1949 rapporte la première expérience française de 34 exsanguino-transfusions de nouveau-nés.

Devant la communauté de symptômes entre ictères nucléaires de la maladie hémolytique et du prématuré, l'exsanguino-transfusion, à défaut d'autres traitements actifs, a vu son

indication étendue à ce deuxième type.

Le point délicat était la détermination du moment de l'exsanguino-transfusion :

de nombreux auteurs ont remarqué que le taux critique de bilirubine libre dans le sang, à partir duquel l'ictère nucléaire est très fréquent, paraît être de 18 à 20 mg p.100 (technique de mesure de Jendrassik), même moins pour de tous petits prématurés (HARRIS).

Ce sont HSIA, ALLEN (1952) qui signalent 50 p.100 d'ictère nucléaire chez les enfants ayant une bilirubinémie supérieure à 30 mg p.100. MOLLISON et CUTBUSH, ALLEN, DIAMOND (1954), M. CROSSE, MEYER (1956), NEWNS (Journées du Prématuré, 1957), BROWN et ZUELZER (1957), BOREAU et DAVID (1957), VEST (1958), CAMPBELL (1959), KOCH, JONES, DINE, WAGNER (1959).

C'est pourquoi ces auteurs pratiquent l'exsanguino-transfusion à partir de ces taux de bilirubinémie et leurs derniers travaux rapportent une disparition presque totale de l'ictère nucléaire. Mais tous n'adoptent pas une attitude rigide : l'état clinique de l'enfant, son poids, la rapidité d'évolution de l'ictère entrent en jeu dans la décision d'exsanguiner, comme le suggèrent TEYNER et LEVI (1959) de même que BICKEL et LINNEWEH.

BASES ETIOPATHOGENIQUES DU TRAITEMENT

--

Le pigment jaune déposé dans les noyaux gris centraux au cours de l'ictère nucléaire a été identifié par COLE et LATHE comme un pigment bilirubinémique donnant à la réaction de van den Bergh une réponse indirecte.

Cette pigmentation coïncide avec une hyperbilirubinémie sanguine elle aussi indirecte.

Quelle est sa signification ?

Est-elle le substratum anatomique de l'ictère nucléaire comme le pense un certain nombre d'auteurs, les lésions cellulaires n'étant que secondaires ? Ou celles-ci sont-elles le fait primaire. L'imprégnation ne se ferait qu'ensuite grâce à la levée de la barrière hémato-cérébrale, par un processus à déterminer. ZUELZER et MUDGETT, GOVAN et SCOTT remarquent la fréquence de l'association de l'ictère nucléaire avec des phénomènes anoxiques de la naissance et des premiers jours. Le rôle de l'infection (De BRUYNE et van CREFELD), du surdosage de O₂ (BAKKER) sont également discutés. Quant à la vitamine K (BOUND, ALLISON, 1955), la sulfisoxazole (gantrisine)* (SILVERMAN, 1956), leur emploi s'accompagne d'une nette augmentation de l'incidence de l'ictère nucléaire.

Quoi qu'il en soit, en 1953, CLAIREAUX, COLE et LATHE, prouvent que la bilirubine, pig-

ment existant chez tous les enfants morts d'ictère nucléaire, paraît léser les cellules cérébrales en diminuant leur respiration.

En 1954, DAY montre expérimentalement que la consommation d'O² des cellules cérébrales de Rats nouveau-nés diminue de 25 p.100 quand la bilirubine atteint une concentration de 20 mg p.100 dans la solution ; WATERS et BOWEN que l'inhibition de la respiration cellulaire est de 67 p.100 pour les cerveaux de Rats nouveau-nés, 22 p.100 pour ceux d'adultes quand la concentration de bilirubine est de 40 mg p.100.

En 1955, la reproduction de la coloration de cerveau de Rats nouveau-nés est obtenue par WATERS et BRITTEN par des injections intra-péritonéales de bilirubine.

Mais quelle est l'origine de la bilirubine indirecte qui s'accumule dans le sang des nouveau-nés et avec prédilection pour les prématurés ? Pourquoi ?

Métabolisme de la bilirubine

En 1954, SCHMID aux U.S.A., en 1956, BILLING et LATHE en Angleterre démontrent que la bilirubine indirecte est une bilirubine libre, et la bilirubine directe une mono- et di-glucuro conjuguée qui n'est soluble que dans des milieux aqueux, alors que la première ne l'est que dans les solvants organiques et possède de ce fait une grande affinité pour les lipides (BILLING, COLE et LATHE 1957).

La glucuro-conjugaison a lieu dans les cellules hépatiques ; l'acide glucuronique est formé à partir de l'acide uridine diphospho - glucuronique sous l'action d'une glucuronyl-transférase (fig. 1)

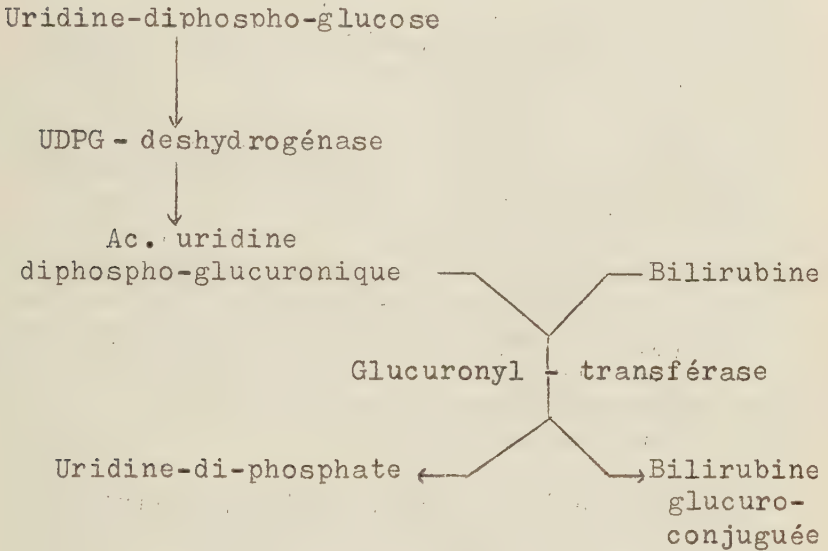


Schéma d'après BILLING et LATHE

D'autre part, la bilirubine est aussi liée dans le sérum aux protéines (ODELL, 1959) dont le taux dépend du fonctionnement hépatique. Cette liaison dépend également de la concentration totale de la bilirubine mais ce n'est qu'une variable parmi les facteurs qui influencent le gradient de diffusion de la bilirubine des liquides intercellulaires vers les liquides intra-cellulaires. Pigments hématiques, sulfamides augmentent la bilirubine diffusible alors que l'albumine sérique la réduit (ODELL 1960).

Or, de nombreux travaux ont montré l'immaturité hépatique du prématuré (LELONG, ROSSIER, ALAGILLE et MARCHAND en 1955, HOTTINGER en 1956), traduite par une tendance à l'hypoglycémie, une hypoprotéinémie, un déficit en facteur prothrombique, l'hyperammoniémie.

L'hypoprotéinémie entrave la liaison protéique de la bilirubine.

Il existe encore un déficit en enzymes glycuco-transférase et UDPG déshydrogenase (1958, VEST, BROWN et ZUELZER). La capacité de glucuro-conjugaison est donc réduite, comme l'a montré VEST, par ingestion de 10 mg par kg d'acétanilide (qui s'élimine sous forme de glycuco-conjuguée) à des prématurés et à des nouveau-nés ; l'excrétion est retardée et insignifiante par rapport à celle d'enfants plus grands.

Ainsi la bilirubine dérivée en abondance de l'hémoglobine, associée à d'autres pigments hématiques, libérée par l'hémolyse "physiologique" de la naissance ne peut être ni métabolisée, ni éliminée dans les urines puisqu'elle n'est pas hydro-soluble et s'accumule dans le sang.

Elle franchit les barrières cellulaires d'autant plus facilement qu'étant non liée aux protéines, elle est plus diffusible. Son caractère de lipo-solubilité peut expliquer par ailleurs son affinité pour les régions riches en lipides que sont les noyaux gris centraux.

Là, elle agit comme un poison cellulaire, inhibant les mécanismes enzymatiques des py-

ritidines-nucléotides DPN, TPN troublant les phénomènes d'oxydation (BOWEN, WATERS 1957).

o

D'après ce rappel de l'évolution des conceptions pathogéniques de l'ictère nucléaire, divers points apparaissent où une action thérapeutique doit porter son effort :

- compenser l'immaturité hépatique et ses conséquences :

- . défaut de glycucoconjugaison,
- . hypoprotéïnémie,
- . hyperammoniémie.

- réduction de l'hyperproduction de bilirubine libre,

- protection de la cellule nerveuse par renforcement de la barrière neuro-cérébrale et amélioration de son métabolisme,

- éliminer les facteurs paraissant favoriser l'ictère nucléaire

- . anoxie de la naissance et des premiers jours,
- . infections,
- . vitamine K à haute dose,
- . sulfisoxazol et peut-être pénicilline.

1) L'emploi d'extraits hépatiques semble tout indiqué pour compenser le fonctionnement déficient de la cellule hépatique. En 1955, M. CROSSE pensait découvrir un extrait hépatique actif sur les ictères du nouveau-né mais dans son travail de 1958, elle n'en fait pas mention. L'obtention d'extraits valables est en effet difficile.

Mais les auteurs toulousains - BIERME, DUCOS, BOURBON - rapportent que l'emploi d'extrait de foie dispécifié à forte dose, aurait donné des résultats intéressants dans les ictères du nouveau-né.

2) En 1957, BILLING suppose que c'est en partie une diminution de la teneur du sang en acide glycuronique, en partie un déficit en bêta-glucurono-génase qui seraient responsables du peu de pouvoir de glycuconjugaison du foie du prématuré ; il suggère d'augmenter le taux sanguin d'acide glycuronique par ingestion de ce corps. HOTTINGER l'a essayé dans 10 cas d'ictères graves, mais il n'a pu éviter l'exsanguino-transfusion, de même JELIN, SCHMID, GELIIS en 1959, bien que DANOFF dise l'avoir utilisé avec de bons résultats. Les essais du traitement par administration parentérale de glycuronate de sodium n'ont pas donné de réduction appréciable de la concentration sérique de bilirubine indirecte (DWYER, MACLUE 1959).

Mais c'est surtout l'enzyme qui manque. Son emploi serait sans doute intéressant, mais il n'en existe pas encore à notre connaissance de préparations utilisables. L'administration de L-tri-iodo-thyronine per os stimulerait peut-être la maturation de la transférase glycuronylique ou d'autres systèmes enzymatiques, mais ce n'est pas une action très importante et décisive (LEES, RUTHVEN 1959).

3) Pour AURRICCHIO et MURANO, la prednisone agirait à ce niveau. Ils rapportent 2 groupes de 15 enfants, le premier traité systématiquement pendant 10 jours avec 10 mg par jour de prednisone, le deuxième sans ce traitement, et observent une nette diminution de la bilirubine libre et une augmenta-

tion rapide de la bilirubine conjuguée. D'après eux, elle agirait aussi en réduisant la bilirubinogénèse par diminution de l'hémolyse de la période néo-natale; peut-être encore diminuerait-elle la perméabilité des membranes cellulaires aux pigments toxiques.

4) En 1958, dans une étude par spectro-photométrique, ultrafiltration et dialyse, ODELL montre la fixation protéinique de la bilirubine qui a dans ce cas une absorption maxima à 460-470 mg mais l'addition de salicylate, de sulfanamides entraîne une altération du spectre ainsi que l'hématine, le benzoate sodique de caféine sans doute en entrant en compétition avec les protéines dans leur liaison avec la bilirubine, par contre, l'héparine, le glycuronate de Na, l'acide glycuronique n'altèrent pas l'absorption spectrale, la bilirubine reste donc conjuguée. La conclusion est la même après ultrafiltration et dialyse, il n'y a pas de bilirubine dans les ultra-filtrats en l'absence d'anions organiques.

Un tel travail montre l'importance de restituer une protéinémie, ce que réalisent les perfusions et confirment les constatations cliniques de SILVERMAN sur la toxicité de la sulfisoxazole.

5) L'étude du métabolisme de l'ammoniaque a montré que l'ammoniémie était élevée dans les affections hépatiques. GORTEN remarque par des dosages de l'ammoniaque dans le sang du cordon ombilical au cours d'exsanguino-transfusions que les enfants morts, après, l'un d'ictère nucléaire, l'autre de troubles hépatiques, avaient des concentrations élevées d'ammoniaque, supérieures à 2 mg p.100 pen-

TRAITEMENT
INDICATIONS ET
THERAPEUTIQUES UTILISEES

-:-

Nous inspirant des considérations précédentes, nous avons utilisé dans le traitement de l'ictère néo-natal du prématuré :

- les corticoïdes,
- l'arginine,
- l'extrait hépatique.

Si la bilirubinémie devenait importante :

- la perfusion de plasma,
- l'exsanguino-transfusion en dernier recours.

Les trois premiers médicaments sont employés dans tout ictère un peu important, même si la bilirubinémie n'atteint pas le taux de bilirubinémie égal à 200 mg p.100 (technique de Jendrassik modifiée par COLIN et POLONOVSKI).

Corticoïdes

Leur emploi, d'abord hésitant, limité aux cas qui nous paraissaient les plus graves au cours de l'année 1959 a été étendu à tous les ictères en 1960. Les bons résultats des travaux d'AURRICHIO et MURANO, déjà cités, nous ont poussé à le faire, mais nous avons

reculé devant les fortes doses de leur traitement, nos doses étaient plus modérées, courantes.

La durée du traitement a été celle de l'ictère, soit une dizaine de jours environ. Le 1er jour, celui de l'ictère, soit le 2ème ou 3ème jour, à moins que les corticoïdes n'aient été déjà indiqués pour un état de choc, une anoxie ou une hémorragie méningée à l'arrivée.

Ce sont :

- par voie intra-musculaire ou intraveineuse :

. hémisuccinate d'hydrocortisone
(0,8 mg par kg)

- per os

. delta-hydrocortisone (cortancyl)*
(2 mg par kg)

. 9-alpha-fluoro-16-alpha-méthyl-delta-hydrocortisone (Decadron)*
(0,1 mg par kg)

(depuis juin 1960)

Arginine

Employée pendant les 4 à 5 jours correspondant au maximum de l'ictère, quand les risques d'ictère nucléaire s'accroissent, comme protecteur de la cellule nerveuse.

A la dose de 0,25 à 0,50 g par jour, per os.

Extrait hépatique

Sous forme lyophilisée. Dans son cas ce sont les travaux toulousains qui, en 1960, nous ont incité à en reprendre l'utilisation.

tous les jours ou les deux jours à la dose de 0,25 à 0,50 g en injection intramusculaire, en général en association avec l'arginine.

Mais les deux traitements considérés comme majeurs sont :

- perfusion de plasma,
- exsanguino-transfusion.

I - Perfusion intra-veineuse de plasma

Indications :

Depuis juin 1959, plusieurs facteurs nous ont incité à pratiquer des perfusions intra-veineuses chez nos petits ictériques.

- C'est d'abord la nécessité d'une réhydratation chez des enfants ayant fait une chute de poids post-natale importante, entraînant des signes de déshydratation (conservation du pli cutané, fontanelle creuse, yeux cernés) ou des difficultés alimentaires: vomissements en particulier.

- Un certain nombre d'hyperbilirubinémies paraissant en rapport avec une hémococoncentration certaine, on peut penser la corriger par la dilution.

- L'hypoprotéïnémie, corrigée par l'apport de plasma, favorise peut-être une meilleure conjugaison de la bilirubine libre.

- Tout dernièrement est apparue une nouvelle indication à la perfusion : les apnées après gavages qui peuvent céder quand l'alimentation par sonde est arrêtée.

Ainsi, la perfusion pratiquée pour ces indications l'a été dans les ictères à évolu-

tion rapide quand on a remarqué qu'elle paraissait favoriser une certaine diminution de l'ictère.

Technique

La voie intra-veineuse utilisée est épicranienne ou brachiale.

Matériel : une aiguille à ailettes, type épicranienne de 6/10-20 mm avec un petit crochet supérieur permettant une meilleure préhension et une fixation plus sûre par un morceau de sparadrap glissé dessous, un cathéter en polyéthylène Pe-100 la reliant au tuyau de perfusion et au flacon de liquide à perfuser,

une courte aiguille de diamètre correspondant au cathéter et un embout font la jonction entre ce dernier et le tuyau.

Il n'a jamais été nécessaire de dénuder.

Le liquide standard injecté est un mélange de :

1/2 plasma humain desséché, redissous dans de l'eau distillée,
1/4 de sérum glucosé isotonique,
1/4 de liquide de Ringer,

avec au besoin des antibiotiques dissous : terramycine le plus souvent.

La quantité injectée est de 100 cc par kg de poids et par jour. La perfusion est maintenue 24 heures, si besoin 36 à 48 heures.

Un succédané mineur de la perfusion est : l'injection sous-cutanée de sérum physiologique.

Elle est utilisée dans les petites déshydratations.

On injecte dans les fosses sous-épineuses 5 à 10 cc de sérum physiologique 2 fois par jour auquel on ajoute 10.000 U de pénicilline pour éviter la formation éventuelle d'abcès. Nous n'en avons jamais observé au Centre de Prematurés.

Les laboratoires Bayer ayant eu l'obligeance de nous envoyer un flacon de "Periston"® nous en avons injecté dans les veines une seule fois en quantité d'ailleurs insuffisante : 30 cc.

Autres traitements :

Antibiotiques : pénicilline, streptomycine, colimycine (depuis 1960) chloramphénicol, hexacycline aux doses habituelles ont été employés généreusement à la moindre crainte d'infection et en association avec les corticoïdes.

Vitamine K₁ : à dose minime, 1 à 2 mg par kg en cas d'hémorragie.

Spirogène (phtalamate d'ammonium) en cas de troubles respiratoires.

o

II -- L'exsanguino-transfusion

Indications

Elle est fondée essentiellement sur le taux de bilirubinémie qui est dosé par la méthode de Jendrassik modifiée par COLIN et

POLONOVSKI qui donne entre nos mains des chiffres supérieurs à ceux obtenus par d'autres techniques.

Les dosages de bilirubine sanguine ne sont jamais pratiqués systématiquement, afin d'éviter des traumatismes supplémentaires à ces prématurés déjà si fragiles. Leur indication est posée selon notre appréciation clinique de l'ictère cutané clinique en sachant combien le facteur personnel entre en jeu dans cette estimation, comme elle est difficile !

En général, ils ont lieu les 4ème ou 5ème jour de la vie de l'enfant, répétés les 6ème et 7ème, ce qui permet de suivre l'évolution de la bilirubinémie, de sa progression. C'est le plus souvent le 6ème jour que le taux maxima est atteint, d'après notre expérience il est considéré par nous comme critique à partir de 280 mg p.1000 d'après notre technique.

Nous avons fait de nombreuses vérifications avec les dosages pratiqués au Centre de Transfusion de l'Hôpital Saint-Antoine, il correspond au taux moyen de 180 mg p.1000 d'après leur technique. A moins que l'enfant soit dans un état physique particulièrement satisfaisant, l'exsanguino-transfusion est alors pratiquée.

Quand la montée du taux de bilirubine sanguine est plus rapide, nous avons fait des exsanguino-transfusions plus tôt à des taux inférieurs.

Si, après une première intervention, le taux remonte à 280 mg p.1000 et plus nous la réitérons.

Nous n'avons jamais attendu l'apparition des classiques signes prémonitoires de l'ictère nucléaire pour intervenir, contrairement à ceux qui pensent qu'il faut au contraire les attendre pour éviter des exsanguino-transfusions inutiles (LINNEWER, BICKEL). La présence, si fréquente, d'hémorragie méningée n'a pas été considérée comme une contre-indication.

La recherche de la possibilité d'une incompatibilité foeto-maternelle a été faite dans tous les cas le plus tôt possible par l'étude du groupe sanguin de la mère et de l'enfant et par le test de Coombs.

Malheureusement, le test de Munk-Andersen n'a pu toujours être pratiqué, car notre laboratoire n'a pas la possibilité de le faire. Ce qui fait que dans quelques cas une incompatibilité ABO peut être discutée, bien qu'aucun caractère clinique ne plaide pour cette étiologie.

Technique :

C'est celle instaurée par DIAMOND.

On pratique avec une asepsie toute chirurgicale.

La voie utilisée est ombilicale. On passe un cathéter en polyéthylène de diamètre suffisant dans la veine ombilicale par lequel on aspire le sang de l'enfant, le rejette et injecte le sang du donneur. Pour cela on se sert d'une seringue de Tzanck à 3 voies:

- 1 veine ombilicale
- 2 bocal de rejet
- 3 flacon donneur

Les jonctions sont faites de courts tubes

de caoutchouc munis d'embouts.

Quand l'ombilic est desséché, presque cicatrisé ou pour une 2ème exsanguino-transfusion, on passe par voie sus-ombilicale par une ouverture verticale ou par la veine saphène au pli inguinal.

La quantité de sang transfusée est d'environ 2 fois le volume sanguin de l'enfant (correspondant au $1/13$ de son poids). La vitesse d'injection est modérée, assez lente pour que le lavage soit efficace, la durée totale est de 1 heure $\frac{1}{2}$ à 2 heures.

Le sang injecté est de préférence du sang frais, car comme l'a montré GORTEN et collaborateurs, le sang conservé a un taux d'ammoniaque supérieur au sang frais, ce qui pourrait favoriser la fixation de la bilirubine sur les noyaux gris centraux. Si la quantité disponible est insuffisante, on utilise $\frac{1}{2}$ de sang frais, $\frac{1}{2}$ sang conservé. Il est isogroupe ou ORh-, avec substances de Witebsky.

L'enfant a été préparé avant l'intervention par une injection de 1 centigramme de gardénal sodique. Au cours de celle-ci, il reçoit 2 mg de largactil par kg de poids et 0,10 g de gluconate de calcium pour corriger l'hypocalcémie due au citrate sur lequel est recueilli le sang et éviter ses accidents.

Dans notre série, nous n'avons eu à déplorer aucun accident malgré le faible poids des enfants et quelquefois leur mauvais état. Nous avons par contre eu 2 incidents : une crise de cyanose, en début d'exsanguino-

transfusion et une autre fois, une polypnée en fin.

o

En pratique, la conduite du traitement a été la suivante :

- Quand l'ictère cutané se développait vers le 3ème-4ème jour, les corticoïdes étaient ajoutés au traitement déjà existant s'ils n'y entraient pas déjà.

- L'arginine et l'extrait hépatique l'étaient quand l'intensité de l'ictère devenait importante le plus souvent les 4ème, 5ème, 6ème, 7ème jours.

- Avec association de sérum sous-cutané s'il existait quelques signes de déshydratation.

- La perfusion intra-veineuse de plasma était pratiquée, si la bilirubinémie atteignait des chiffres supérieurs à :

200 mg p.1000 les 4ème-5ème jours
230 " " " 6ème jour

- L'exsanguino-transfusion à
260 mg p.1000 le 5ème jour
280-300 mg p.1000 le 6ème

Mais ceci n'est qu'un schéma thérapeutique, une moyenne des traitements appliqués. Les indications sont restées soumises aux renseignements fournis par la clinique.

C'est ainsi que des enfants ayant atteint le taux de 280 mg p.1000 de bilirubinémie n'ont pas été exsanguinés, car ils ne paraissaient nullement en souffrir.

OBSERVATIONS CLINIQUES

-:-

Notre étude comprend 137 cas d'ictères néo-nataux du prématuré qui ont eu une bilirubinémie indirecte supérieure à 200 mg p.1000 sur 1107 admissions

75 de ces cas sur 574 admissions,
soit 13 p.100
ont été observés de novembre 1958 à nov. 1959

62 de ces cas sur 533 admissions,
soit 11,5 p.100
ont été observés de novembre 1959 à nov. 1960

Le tableau clinique

de l'ictère est celui qui est maintenant bien connu par de nombreuses descriptions.

La coloration jaune de la peau apparaît le plus souvent le 2ème jour de la vie du nouveau-né, parfois à la fin du 1er jour ou au début du 3ème au visage (nez et pommettes) s'étend au reste du corps en fonçant progressivement pour atteindre son maximum entre le 5ème et le 7ème jour, quelquefois le 8ème.

Il décroît ensuite en disparaissant en premier aux régions où il est apparu en dernier, c'est-à-dire les membres inférieurs. L'enfant a repris sa teinte normale en moyenne au 14ème jour, parfois plus tôt, le

10ème jour, au plus tard le 20ème jour.

Une seule fois, nous avons observé une rechute de l'ictère 10 jours après.

Au maximum d'intensité de l'ictère nous observons parfois quelques signes fonctionnels :

- difficultés d'alimentation, vomissements bilieux verdâtres,
- un certain degré d'asthénie,

que nous considérons comme des signes d'atteinte hépatique non comme des signes prémonitoires d'ictère nucléaire puisqu'ils sont ceux que l'on retrouve dans tout ictère.

Nous n'avons jamais observé les signes cliniques décrits comme étant ceux de l'ictère nucléaire :

- . mouvements anormaux des membres,
 - . " " des globes oculaires
 - . paralysies,
 - . crises d'opisthotonos ou opisthotonos ^{per-}
^{manent}
- sauf peut-être dans un cas dont nous reparlerons plus loin.

Mais leur recherche est souvent difficile, ils sont à distinguer des signes d'hémorragie méningée si souvent rencontrés chez nos prématurés :

- . troubles du tonus également, hypo- ou hypertonie, rejet de la tête en arrière,
- . agitation en somnolence,
- . troubles respiratoires : cyanose, polypnée, apnée,

mais ils sont dans ces cas apparus dès la naissance ou tôt après elle - avant tout ictère - et plutôt en amélioration à l'acmé de celui-ci.

En 1959, ont été observées 28 hémorragies méningées parmi nos ictères, soit 37 p.100

En 1960 : 16, soit 25 p.100.

auxquelles nous joignons les anoxies sans hémorragies méningées à la ponction lombaire, natales ou post-natales.

11 en 1959

4 en 1960

Etiologie

a) Sexe

Les enfants atteints ont été en 1959 :

46 fois des garçons

29 fois des filles

mais en 1960 :

26 fois des garçons

36 fois des filles.

Une année compensant l'autre, nous ne pouvons conclure comme certains auteurs, en particulier M. CROSSE à une atteinte prédominante d'un sexe sur l'autre.

b) Poids

(Voir tableau page 44)

Contrairement à ce qu'on pouvait s'attendre à trouver, ce n'est pas le premier groupe des enfants pesant moins de 1500 g qui a la fréquence la plus grande d'ictère hyperbilirubinémique, mais le deuxième, malgré la correction faite en enlevant les enfants décédés les trois premiers jours de leur vie du chiffre total des admissions pour les années 1959 et 1960, donc avant qu'ils aient pu développer ce type d'ictère ou tout au moins atteindre une

	1959	1960	TOTAL	Ensemble des adm. 1959-1960	% d'ic- tères hyper- bilir.
< 1500	14	7	21	323	6,5 %
1501 à 2000	48	42	90	587	15 %
> 2000	13	13	26	197	13 %
				Moins les décès des 3 premiers jours	
				197	10,6 %
				519	17,3 %
				187	14 %

intensité suffisante. On peut seulement supposer que les enfants de faible poids ayant résisté à l'épreuve des 3 premiers jours sont particulièrement matures pour leur poids.

c) Terme

(Voir tableau page 46)

D'après ces chiffres, nous pouvons nettement distinguer 2 groupes ; les enfants de terme inférieur à 34 semaines, qui ont un pourcentage nettement supérieur et ceux de terme supérieur ou égal à 34 semaines. Mais il n'y a pas de différence significative entre les 3 premiers groupes.

d) Conditions de l'accouchement

Les dystocies ne sont pas particulièrement fréquentes dans ce groupe , pas plus que dans le groupe total des enfants admis au Centre au cours de ces 2 années.

Par exemple, il y a eu sur 1107 admissions 140 accouchements par le siège, soit 12 p.100.

Parmi les ictériques :

15 accouchements par le siège pour 137 enfants, soit 11 p.100.

Donc pas de différence numérique, mais il paraît cependant que font des ictères importants ceux qui ont des ecchymoses nombreuses et étendues. La grande masse de déchets sanguins à résorber doit jouer un rôle certain dans l'augmentation de la bilirubinémie.

Ce fait expliquerait en partie le grand

	1959	1960	Total 1959 - 1960	Nb admis. tot. moins enf. morts av. 3 jours	Pourcentage d'ictères hyperbiliru- binémiques
< 30 sem.	19	16	35	184	19 %
30-31 sem.	23	22	45	215	21 %
32-33 sem.	20	16	36	166	21 %
> 34 sem.	8	7	15	283	6 %
Indétermin.	5	1	6	54	11 %

nombre d'hémorragies méningées signalé dans les travaux antérieurs et ici même (ROSSIER et MICHELIN, 1956)

Tout dernièrement, aux Journées de Prématurés de 1960, NIEMANN rapporte un ictère grave chez un enfant ayant eu 1 hématome volumineux.

Le rang de parité ne joue aucun rôle.

Les jumeaux sont en nombre habituel et le deuxième né ne fait pas plus facilement d'ictère grave que le premier, dans notre série, 15 premiers nés pour 11 deuxièmes nés, au total 26 jumeaux pour nos 137 cas, ce qui correspond à la proportion habituelle de jumeaux parmi les prématurés qui est de 20 p.100.

c) Groupes sanguins

La répartition entre les diverses associations possibles de groupes mère-enfant n'est pas différente de celle d'une autre série d'enfants.

Si nous distinguons les associations de groupes susceptibles d'incompatibilité foeto-maternelle et celles ne l'étant pas, nous avons :

1) Groupes non susceptibles d'incompatibilité :

- groupes identiques mère-enfant	58	} 94
- " non " " "	36	

2) Groupes pouvant être incompatibles :

- système ABO : 13	} 27
- " Rhésus (avec réactions de Coombs négative) 14	

Quatre des enfants ayant une mère de groupe O, alors que le leur était A et avaient un test de Muck-Andersen faiblement positif ont été cependant inclus dans notre série. Mais ont été rejetées toutes incompatibilités prouvées par un test de Coombs positif et un test de Munk Andersen nettement positif.

Traitements pratiqués

Ils l'ont été d'après le schéma thérapeutique donné page 39.

Corticoïdes :

Ils ont été donnés dans 48 cas sur 75 en 1959
61 cas sur 62 en 1960

Extrait hépatique lyophilisé dispécifié

5 cas seulement en 1959
36 en 1960

Arginine : à pratiquement tous.

Perfusions de plasma : 34

en 1959 (depuis juin) : 12 perfusions
pour 10 enfants (2 en ont reçu 2)

en 1960 : 22 perfusions
pour 17 enfants (5 en ont reçu 2)
auxquelles ont dû ajouter une perfusion
de 30 cc de périson^N

Exsanguino-Transfusions : 27

en 1959 : 14 exsanguino-transfusions
pour 13 enfants.

en 1960 : 13 exsanguino-transfusions
pour 11 enfants.

1 enfant en 1959 et 2 en 1960 ont dû
être exsanguinés 2 fois.

Nous avons 4 fois associé perfusion et exsanguino-transfusions.

- J. Si... exsanguiné le 6ème jour pour bilirubinémie : 360 mg p.1000
perfusion le 8ème jour pour bilirubinémie : 290 mg p.1000
- J. Mo... perfusion le 5ème jour pour bilirubinémie : 265 mg p.1000
on recule devant l'exsanguino-transfusion car il existait un souffle systolique intense, de gros troubles respiratoires qui s'améliorent le 7ème jour. Elle est faite alors.
- Cl. Di...perfusion le 5ème jour pour bilirubinémie : 243 mg p.1000
exsanguino-transfusions les 6ème et 8ème jour pour bilirubinémie : 270 et 308 p.1000
- Ph. Da.. perfusion le 4ème jour pour bilirubinémie : 260 mg p.1000, le 5ème : 275 p.1000, d'où exsanguino-transfusion.

Résultats :

L'évolution immédiate de nos ictères hyperbilirubinémiques a été sans histoire dans 133 cas. La régression a été rapide, tout ictère avait disparu le 14ème jour en moyenne.

Un seul enfant a fait un 2ème ictère 10 jours après, mais discret, la bilirubinémie directe n'ayant pas dépassé 33 mg p. 1000, il n'y avait plus de bilirubinémie indirecte. Une rechute a eu lieu après la sortie de l'enfant à 2 mois ½.

Malheureusement au cours de l'année 1959 nous avons encore observé 4 ictères nucléaires.

1) Brigitte MA... née le 20.I.1959
PN : 1530 g
Terme : 30 semaines, 3ème grossesse
Mère enfant : ORh +
Accouchement normal mais il existait
une infection amniotique.

Le 2ème jour : une ponction lombaire met
en évidence une hémorragie méningée.

Le 3ème jour : l'ictère cutané qui avait
débuté à la fin de premier jour est assez
intense. Bilirubinémie : 225 mg p.1000.
Les jours suivants : l'état de l'enfant
s'aggrave, elle est très cyanosée, les
apnées sont fréquentes, tonus globalement
diminué.

Traitement institué dès l'arrivée :

- pénicilline : 150.000 U
- streptomycine : 7,5 cg
- tifomycine : 5 cg
- Cortancyl : 3 mg

Le 6ème jour à la ponction lombaire :

- cellules en grand nombre,
- albumine : 6 g p.1000
- Culture : pyocyanique
- Perfusion : plasma 85 cc
- sérum physio. 85 cc
- Liquide de Ringer : 90 cc
- terramycine 25 mg

Le 7ème jour, gasping incessant, hémorragie
gastrique et mort.

A la vérification :

- hémorragie méningée,
- pigmentation ictérique de la couche
optique mais peu intense,
- polysérite surtout méningée, pleurale,
péritonéale.

Les 3 autres ictères nucléaires sont des découvertes d'autopsies qui sont faites systématiquement (Melle le Docteur S. SARRUT).

2) Luc FR... né le 15.6.59

PN : 1100 g

Terme : 26 semaines - 2ème grossesse

Mère et enfant : ORh +

Accouchement rapide 1 h 40

Présentation : siège décomplété,
cri immédiat.

Arrivée au Centre en mauvais état couvert d'ecchymoses.

Traitement : Cortancyl : 2 mg

Pénicilline : 100.000 U

Streptomycine : 5 cg

L'enfant ne s'améliore pas, reste cyanosé, les apnées sont incessantes, les aspirations gastriques sont fréquentes et très productives. Il meurt le 4ème jour après une réanimation continue depuis sa naissance.

A la vérification :

- hémorragie cérébro-méningée modérée,
- aspiration de liquide amniotique infecté avec lésions pulmonaires abcédantes,
- gastrite érosive inflammatoire.
- ictère nucléaire des noyaux protubérantiels et de la couche optique.

3) Thierry SA... né le 5.8.59

PN : 970 g

Terme : 27 semaines - 2ème grossesse

Mère : ARh + Enfant (non fait)

Père : ARh +

Liquide amniotique teinté.

Accouchement assez facile, présentation:

siège. Respiration immédiate mais cri 1 heure après.

Il existe un hématome du placenta.

Arrivé au Centre : état médiocre, importante ecchymose du siège remontant jusqu'à l'hypocondre droit.

Traitement : pénicilline : 100.000 U
streptomycine : 5 cg
cortancyl : 2 mg

L'ictère apparaît à la fin du 1er jour, fonce progressivement sans paraître alarmant, l'enfant présente le 4ème jour des secousses myocloniques des pieds et de la face.

Le 5ème jour, apnées fréquentes, troubles du transit, aspirations de grandes quantités de liquide gastrique verdâtre.

On ajoute au traitement existant 5 cg de tifomycine. Mais il meurt à l'aube du 6ème jour.

A la vérification :

- ictère nucléaire des principaux noyaux gris centraux,
- péritonite purulente,
- congestion viscérale diffuse,
- aspiration amniotique.

o

4) Nicolas BO... né le 14.II.59

PN : 630 g

Terme : 28 semaines - 1ère grossesse

Accouchement normal présentation céphalique,

cri aussitôt,

hématome de la paroi placentaire.

Arrivée au Centre : assez bon état. On signale un hypospadias.

Le 2ème jour : début de l'ictère

Le 3ème jour : mort au cours d'une apnée
âgé de 51 heures.

A la vérification :

- hémorragie méningée et cérébrale
(paraventriculaire)
- ictère nucléaire de la couche optique,
- lésions pulmonaires importantes
d'hémorragie et d'aspiration amniotique
- anomalie surrénale : augmentation de
la zone foetale qui présentait de
grandes cellules squameuses,
- congestion des plaques de Peyer.

o

Sur ces quatre observations, on doit faire les remarques suivantes :

1°) Ce sont tous des enfants de faible poids puisque le plus gros pèse 1530 g, de terme inférieure à 7 mois, donc de grands prématurés. La présentation est 2 fois un siège qui a été la cause d'ecchymoses importantes, et dans 3 cas il y avait une hémorragie méningée donc anoxie.

2 fois, il y avait une infection amniotique et dans tous les cas aspiration de liquide amniotique dans les poumons.

Tous ces enfants avaient anatomiquement une pigmentation ictérique des noyaux gris centraux. Mais ils avaient, associée, une infection importante, généralisée, même dans le 1er cas. Peut-on dire qu'ils sont morts d'ictère nucléaire plutôt que d'infections ? Ces facteurs s'intriquent, quel est celui qui est le facteur de l'autre ?

2°) C'est le 3ème cas qui a présenté les signes nerveux les plus typiques d'ictère nucléaire, mais l'ictère cutané ne paraissait pas important. Ceci confirme que l'on ne peut pas se fier sans contrôle biologique à la coloration des téguments. Il faut juger avec un parti pris de pessimisme pour ne pas laisser échapper le moindre signe évocateur.

3°) Dans le 1er cas, une perfusion avait été mise en route, on voit là qu'elle a été un moyen insuffisant pour éviter l'ictère nucléaire, mais c'est aussi le cas où il est le plus discret.

4°) Quant au 4ème cas, c'est un prématurissime mort au début du 3ème jour, alors que l'ictère cutané était encore discret, bien avant la date classique d'installation de l'ictère nucléaire. Pour des cellules si immatures, il doit y avoir une sensibilité particulière aux pigments biliaires.

Mais au cours de l'année 1960, aucun ictère nucléaire clinique ou anatomique n'a été découvert.

Evolution ultérieure

Nous avons donc 133 évolutions immédiates favorables parmi nos ictères. Ces enfants sont sortis du Centre âgés de 3 semaines à 3 mois, sans ictère cutané, sans signes neurologiques faisant craindre un ictère nucléaire mais un certain nombre présentait quelques troubles du tonus surtout à forme d'hypotonie, c'était des enfants ayant eu une hémorragie méningée.

La plupart avait un retard de 2 à 3 semaines au test de Gesell, habituel chez les prématurés.

Un enfant avait eu après son ictère une méningite à fecalis alcaligenes avec trois récidives, il est sorti âgé de 4 mois en excellent état. EEG normaux.

Un autre a dû être transféré à l'Hôpital Saint-Vincent de Paul, pour un syndrome d'insuffisance pulmonaire chronique dont il est mort quelques semaines après.

Parmi ces enfants :

Des 71 enfants vivants nés de nov. 1958 à novembre 1959, 47 ont été revus :

-- 26 âgés de 18 mois ou plus : tous avaient marché à des âges sensiblement normaux, en majorité vers 16 à 18 mois,

- 2 avaient des crises convulsives mais très espacées,

- 2 autres avaient à l'examen neurologique une asymétrie des réflexes tendineux isolée.

-- 13 âgés de 12 à 18 mois :

2 marchent seuls,

4 marchent avec appui,

4 se tiennent debout,

1 était appareillé pour une luxation bilatérale des hanches mais l'éveil psychomoteur était normal.

- 6 âgés de 6 mois à 1 an paraissaient avoir un développement psycho-moteur normal pour leur âge. Aucun signe neurologique anormal,

de même 1 enfant revu à 5 mois,

2 revus à 4 mois.

Des 62 enfants nés de novembre 1959 à novembre 1960, tous vivants, aucun n'a été convoqué car jugés trop jeunes pour affirmer ou non l'existence de séquelles d'ictère nucléaire.

13 ont été suivis à la consultation de l'Ecole de Puériculture,

8 avaient 6 mois et plus,

5 avaient moins de 6 mois.

Tous étaient en excellent état général, d'éveil psychomoteur sensiblement normal.

Un détail est intéressant à signaler :

5 des enfants revus ont des dents d'une coloration jaune un peu verdâtre, traduisant l'intensité de l'imprégnation bilirubinémique.

2 avaient été exsanguino-transfusés respectivement pour bilirubinémie à 250 mg p.1000 et 360 mg p.1000.

1 avait atteint 280 mg p.1000 mais n'avait eu qu'une perfusion IV de plasma.

°°°

OBSERVATIONS

Après cette étude générale de nos observations, nous allons par quelques exemples types illustrer les diverses particularités que peuvent présenter les ictères d'une longue série et les traitements à appliquer dans chaque cas.

1 - Ictère hyperbilirubinémique commun traité par Cortancyl et Arginine

Obs. 39 Catherine GA... née le 20.3.59

PN : 1850 g

Terme : 31 semaines - 2ème grossesse.

Accouchement normal,
présentation céphalique, cri immédiat.

Mère : ABRh + Enfant : BRh

Arrivée au Centre : cyanosée, hypotonique

Traitement : Cortancyl : 4 mg

Pénicilline : 200.000 U

Streptomycine : 7,5 cg

Elle s'améliore rapidement, le 2ème jour
début de l'ictère, le 6ème jour devant l'in-
tensité de l'ictère cutané, on pratique un
dosage de la bilirubinémie : 240 mg p.1000.

On ajoute : arginine, 1 amp.

sérum physiologique sous-cutané : 10 cc
au traitement précédent.

Le lendemain, bilirubinémie : 190 mg
p.1000, on signale une légère augmentation
du tonus.

A partir du 8ème jour, l'ictère diminue
franchement.

Le 15ème jour, il a disparu.

L'enfant a été revue à 18 mois, en par-
fait état général.

Elle avait marché à 14 mois.

o

Obs 71 - Catherine HU... née le 2.10.59

Pesant 1900 g.

Terme 31 semaines - 3ème grossesse.

Mère : BRh + Enfant : ARh +

Accouchement normal un peu rapide :
1 heure 30. Présentation céphalique,
cri immédiat.

Arrivée en assez bon état.

L'ictère apparaît le 4ème jour, fonce

très progressivement.

Traitement : arginine : 1 ampoule,
sérum physiologique sous-cutané : 10 cc.

Une ponction lombaire faite le 5ème jour pour une légère cyanose persistante montre une hémorragie méningée modérée.

Le cortancyl (4 mg) a été associé à
pénicilline : 100.000 U
streptomycine : 10 cg
est ajouté.

Le 6ème jour contre toute attente :
bilirubinémie : 295 mg p.1000

L'enfant est en excellent état, reprend un peu de poids, gesticule normalement, boit avec appétit, rien n'est modifié au traitement.

Le 7ème jour : 240 mg p.1000

Le 8ème jour : 245 mg p.1000

Puis, l'ictère jusque-là stationnaire disparaît très vite, le 13ème jour, il a disparu.

Revue à l'âge de 13 mois, elle fait quelques pas avec appui, l'examen est rigoureusement normal.

o

2 - Ictères à hyperbilirubinémie plus sévère. Traitements par perfusions.

Obs IO9 Dalila SA... née le 28.4.60

PN : 1750 g

Terme : 33 semaines - 3ème grossesse

Naissance par césarienne car la mère est atteinte de rétrécissement mitral.

Mère et Enfant : ARh +

Arrivée : état moyen mais amélioration rapide.

L'ictère apparaît à la fin du 2ème jour.

Devant son intensité, le 5ème jour on instaure le traitement par Arginine
Cortancyl
Antibiotiques

Le 6ème jour, bilirubinémie : 260 mg p.1000. On pratique une perfusion IV :
plasma 70 cc
sérum glucosé 35 cc
liquide de Ringer 35 cc

Le lendemain elle est à 233 mg, l'ictère cutané a nettement diminué.

Il continue les jours suivants,
nul le 15ème jour.

L'enfant sort âgée de 9 semaines en bon état, examen normal.

o

Obs 91 François PLU... né le 10.2.60

PN : 1300 g

Terme : 29 semaines - 1er né d'une grossesse gemellaire
(2^e foetus mort macéré).

Présentation céphalique - cri immédiat

Mère et Enfant : ORh +

L'ictère a débuté le 2ème jour, le 3ème jour il est déjà important : bilirubinémie, 175 mg p.1000

Le 4ème jour : l'enfant est dans un état grave, l'ictère a encore foncé, les apnées sont fréquentes, une ponction lombaire montre une hémorragie méningée. Bilirubinémie: 245 mg p.1000.

On décide alors en plus du cortancyl et

de l'arginine :

Perfusion IV : plasma 100 cc
sérum glucosé 50 cc
Liquide de Ringer 50 cc

2 jours après : l'ictère cutané est encore important mais la bilirubine sanguine 205 mg avec existence des 2 formes.

Le 14ème jour, il a disparu.

Il quitte le service âgé de 13 semaines en excellent état.

o

Obs 60 Annie DO... née le 25.6.59

PN : 1860g

Terme : 29 semaines - 3ème grossesse

Accouchement normal, présentation
céphalique, cri immédiat.

Mère ARh + Enfant ORh +

Arrivée : état médiocre, une importante ecchymose occupe toute la face.

Traitement : Cortancyl : 4 mg
Pénicilline : 200.000 U
Streptomycine : 75 cg
Arginine : à partir du
5ème jour.

L'ictère apparaît le 2ème jour, fonce régulièrement pour atteindre la teinte inquiétante le 6ème jour. Des vomissements entravent l'alimentation. On décide une perfusion intra-veineuse (ce fut la première pour ictère), Bilirubinémie : 260 mg p.1000

100 cc sérum glucosé isotonique
100 cc sérum physiologique

Le 7ème jour, l'ictère est toujours intense : bilirubinémie : 255 mg p.1000

2ème perfusion : plasma : 100 cc
sérum glucosé : 50 cc
liquide de Ringer : 50 cc

Le 8ème jour, il est un peu moins intense, bilirubinémie : 220 mg p.1000 il continue de décroître les jours suivants. Le 16ème jour, il n'y a plus qu'un reflet.

L'enfant est revue âgée de 15 mois en bon état général, elle est éveillée, se met debout, l'examen est normal en dehors d'une hyperlaxité des genoux.

o

Obs 105 Jean-Yvon PE... né le 18.4.60

Pesant 1680 g

Terme : 27 semaines - 3ème grossesse

Accouchement normal, présentation
céphalique, cri immédiat.

Mère : ORh - Enfant ORh +

Coombs négatif.

Arrivée : examen normal.

L'ictère débute en fin du 2ème jour,
notable le 4ème jour,.

Traitement : cortancyl
antibiotiques
arginine
extrait hépatique

Le 5ème jour : bilirubine sanguine :
275 mg p.1000. On pratique une perfusion :
plasma 100 cc
sérum glucosé 100 cc
liquide de Ringer 100 cc

Le 6ème jour, bilirubine sanguine à
230 mg p.1000

Mais le 7ème jour, l'ictère est stationnaire. Le tonus musculaire est diminué.

Le 8ème jour, bilirubinémie à 280 mg p.1000. On pratique une 2ème perfusion identique.

Le 10ème jour, bilirubinémie à 215 mg p.1000.

L'ictère cutané se décide à diminuer le 12ème jour, a disparu le 20ème jour.

L'enfant sort, âgé de 11 semaines en parfait état général, examen normal.

o

3 - Ictères traités par exsanguino-transfusion

Obs 11 Sandra SO... née le 20.12.58

PN : 1350 g

Terme : 32 semaines - 2ème grossesse

Accouchement normal, présentation céphalique, 1er cri faible.

Mère et Enfant ORh +

Arrivée : état moyen, au visage une ecchymose assez importante et un début d'ictère sur les pommettes qui fonce un peu les jours suivants mais lentement.

Traitement : cortancyl
antibiotiques.

L'enfant est assez agitée un peu molle, a des apnées fréquentes nécessitant une réanimation.

PL : 30 GR

2,20 g d'albumine p.1000

Le 6ème jour, l'ictère est plus intense.

Le 7ème jour, bilirubine sanguine :

245 mg p.1000

Le 8ème jour,

297 mg p.1000

Une exsanguino-transfusion est décidée, faite sans incidents avec 250 cc de sang frais ORh +

Le 10ème jour, l'ictère cutané est stationnaire, bilirubinémie : 145 mg p.1000

Le 11ème, il diminue mais bilirubine : 183 mg p.1000 indirecte, 10 mg p.1000 directe.

Le 15ème, il a disparu.

Revue à 23 mois, l'enfant a un excellent état général, marche, l'examen est normal.

o

Obs 40 Vincent OU... né le 18.3.59

PN : 2000 g

Terme : 34 semaines - 1ère grossesse.

Accouchement normal mais travail de

22 heures, présentation céphalique,

Cri immédiat.

Mère et Enfant : ORh +

Arrivée : examen normal

L'ictère débute le 2ème jour, fonce progressivement, intense le 6ème jour, bilirubinémie : 280 mg p.1000

L'exsanguino-transfusion est décidée elle a lieu sans incident, le volume de sang remplacé est de 350 cc de sang frais ORh +

Le 8ème jour, l'ictère cutané n'a guère diminué mais bilirubinémie 200 mg p.1000

Le 14ème jour, il avait disparu.

L'enfant a été revu à 18 mois, il marchait seul depuis 8 jours, l'examen était entièrement normal.

o

4 - Ictères traités par exsanguino-transfusion et perfusion associées

Obs 68 Josée MO... née le 22.9.59.

PN : 1400 g

Terme : 34 semaines - 1ère grossesse

2ème née d'une grossesse gemellaire
bivitelline

Présentation céphalique, cri immédiat.

Mère : ARh + Enfant : ORh +

Arrivée au Centre après un voyage de 70 km en voiture dans des conditions précaires (boîte en carton) l'enfant est assez bien, un peu cyanosée cependant.

Le 2ème jour, pas encore d'ictère, mais une ponction lombaire pratiquée parce qu'elle gardait les yeux ouverts, le nez était blanc ramène un liquide sanglant.

Le 3ème jour, l'ictère est apparu, fonce rapidement, l'état de l'enfant s'aggrave, elle fait des crises de cyanose fréquentes. On découvre un souffle systolique intense à l'auscultation cardiaque.

Le 5ème jour, l'état est alarmant, l'ictère est intense, les troubles de la respiration importants.

Bilirubinémie : 265 mg p.1000

On recule devant une exsanguino-transfusion chez une enfant en état aussi précaire, on pose une perfusion intra-veineuse :
plasma : 100 cc

sérum glucosé : 100 cc

Le lendemain, elle est un peu mieux.

Le 7ème jour, il n'y a plus d'apnées, les réflexes sont normaux mais l'ictère toujours aussi foncé, prend une nuance verdâtre. Le prélèvement de sang pour dosage de la bilirubine est impossible.

On décide, sur les signes cliniques, de faire une exsanguino-transfusion (300 cc de sang frais ORh +) bien supportée.

Bilirubine dosée dans le sang puis en début d'exsanguino-transfusion : 243 mg p.1000.

Le 14ème jour, l'ictère a disparu.

Elle quitte le service âgée de 10 semaines en bon état général, l'examen montrait toujours un souffle systolique et un strabisme intense de l'oeil gauche. Tonus et réflexes étaient normaux.

o

Obs 57 Joel SI... né le 8.6.59

PN : 1800 g

Terme 28 semaines, 5ème grossesse.

Accouchement : travail, 17 heures 30
présentation, siège complet, cri
immédiat.

Mère : BRh + Enfant ARh -

Munk Andersen négatif.

Arrivée : bon état mais membres inférieurs et siège couverts d'ecchymoses. Dès la 16ème heure, on note un reflet jaune, qui ne croît guère le lendemain. Mais l'enfant est agité, rejette la tête en arrière, les yeux sont ouverts. Une ponction lombaire ramène du sang mais il coagule (piqûre traumatique avec ou sans hémorragie méningée ?)

Le 4ème jour, l'ictère cutané commence à devenir important, le tonus musculaire est diminué. Bilirubinémie : 200 mg p.1000

Traitement : arginine

Le 6ème jour, il devient verdâtre, bilirubinémie : 360 mg p.1000

D'urgence on pratique l'exsanguino-transfusion (400 cc - ORh - sang frais) qui est assez bien supportée, mais en fin d'intervention se produit une polypnée.

Le 7ème jour, l'ictère est stationnaire. L'enfant hypotonique, avec tendance au rejet de la tête en arrière même tableau le 8ème jour, bilirubinémie : 295 mg p.1000. Et le 9ème jour, bilirubinémie : 290 mg p.1000

On n'ose pas faire une 2ème exsanguino-transfusion on installe une perfusion intra-veineuse : plasma 100 cc
sérum glucosé 50 cc
liquide de Ringer 50 cc

Dans la nuit, l'enfant est assez agité, le tonus augmente mais les réflexes sont normaux.

Le 10ème jour, bilirubinémie : 270 mg p.1000

Le 12ème jour, l'ictère cutané est encore important, le tonus varie d'un moment à l'autre, le rejet de la tête est encore fréquent, bilirubinémie : 180 mg p.1000

Mais il existe des signes de déshydratation et une 2ème perfusion est installée ($\frac{1}{2}$ sérum physiologique, $\frac{1}{2}$ sérum glucosé isotonique).

Le 15ème jour enfin, l'état clinique est presque normal, il n'y a plus d'ictère.

L'enfant est revu à la consultation âgé de 16 mois, en bon état général, il marche avec soutien, dit quelques mots. L'examen en particulier neurologique est normal, mais les dents sont colorées en jaune.

Deux derniers cas sont intéressants,
ce sont deux jumeaux univitellins ayant
eu, tous deux, un ictère intense et trai-
tés l'un par Periston[#] N

l'autre par perfusion de plasma.

Olivier et Pascal ME... nés le 18.8.60

au terme de 31 semaines, 1ère grossesse
Mère ORh + Enfants : ARh -

Obs 125 Olivier

1er né - PN : 2060 g

Présentation céphalique, cri immédiat

Arrivée : bon état.

L'ictère débute le 2ème jour un peu
plus intense le 3ème.

Bilirubinémie : 130 mg p.1000

Brusquement important le 6ème jour à
11 heures, bilirubinémie : 280 mg p.1000
à 12 heures, on injecte en intraveineuse
lente 30 cc de Periston.

Par ailleurs, traitement : décadron,
arginine, extrait hépatique, sérum
sous-cutané.

A 17 h, bilirubinémie 260 mg p.1000

A 21 h 30 " 240 mg p.1000

Le 7ème jour " 270 mg p.1000
ictère cutané stationnaire, décroît
ensuite.

Le 14ème jour : bilirubinémie, 110 mg
p.1000

Le 16ème jour, il y a encore un reflet
qui a disparu le 21ème jour.

Obs 126 Pascal

2ème né - PN : 2170 g

Présentation céphalique, cri immédiat.

Arrivée : état un peu moins satisfaisant.

Même évolution de l'ictère, 3ème jour :
bilirubinémie : 113 mg p.1000

Il ne reçoit pas de corticoïdes.

6ème jour : bilirubinémie : 280.

On fait une perfusion :

plasma 25 cc

sérum glucosé 10 cc

liquide de Ringer 5 cc

7ème jour, bilirubinémie : 232 mg p.1000

14ème jour, bilirubinémie : 50 mg p.1000

16ème jour, ictère : 0

Donc, il n'y a pas de différence sensible entre ces 2 évolutions, les actions de ces deux traitements paraissent équivalentes avec cependant un petit préjugé favorable pour la perfusion de plasma.

DISCUSSION DES RESULTATS

-:-

D'après notre expérience, quelle valeur peut-on attribuer à ces divers traitements ?

Corticoïdes, Arginine, Extrait hépatique

Nous n'avons pas fait de séries comparatives pour essayer de les évaluer. Si nous comparions les groupes d'enfants qui en ont reçu et ceux qui n'en ont pas eu, il y aurait un décalage d'estimation dès le départ, car, surtout en 1959, ce sont les ictères intenses, les enfants en médiocre état clinique pour lesquels ils ont été employés.

Nous ne tirerons donc aucune conclusion de leur emploi. Peut-être la bilirubinémie reste-t-elle moins longtemps élevée ? En tous cas, la durée moyenne de nos ictères avec ou sans corticoïdes est remarquablement la même : 14 jours. Peut-on leur attribuer la petite diminution du pourcentage d'ictères constatée en 1960 ? La disparition des ictères nucléaires ? Nous ne saurions l'affirmer.

En 1959, MURANO et AURICCHIO ont publié des articles dans lesquels ils concluaient à l'action favorable des corticoïdes dans la diminution des bilirubinémies au cours des ictères. BIERNE, DUCOS, BOURBON rapportent celle des extraits hépatiques lyophilisés.

Le changement d'antibiotiques utilisés au cours de ces deux années a peut-être joué son rôle ? En effet, les médicaments surtout utilisés dans les premiers jours étaient en 1959 la pénicilline et la streptomycine, en 1960 la colimycine.

La première est associée au sulfisoxasole dans les séries à fort pourcentage d'ictère nucléaire rapportées par SILVERMANN.

Perfusion

Cette technique nous semble avoir une réelle action sur la bilirubinémie, action modérée certes, donnant une diminution qu'il ne faut pas confondre avec une décroissance normale de l'ictère. Dans certains cas où le taux approchait la limite, elle nous paraît l'avoir maintenue en deçà, évitant ainsi l'exsanguino-transfusion comme dans les observations rapportées précédemment (60 - 105 - 108 - 113 - 126). Agit-elle en corrigeant l'hémoconcentration ? L'hypoprotéïnémie ? Ces questions ont déjà été discutées plus haut.

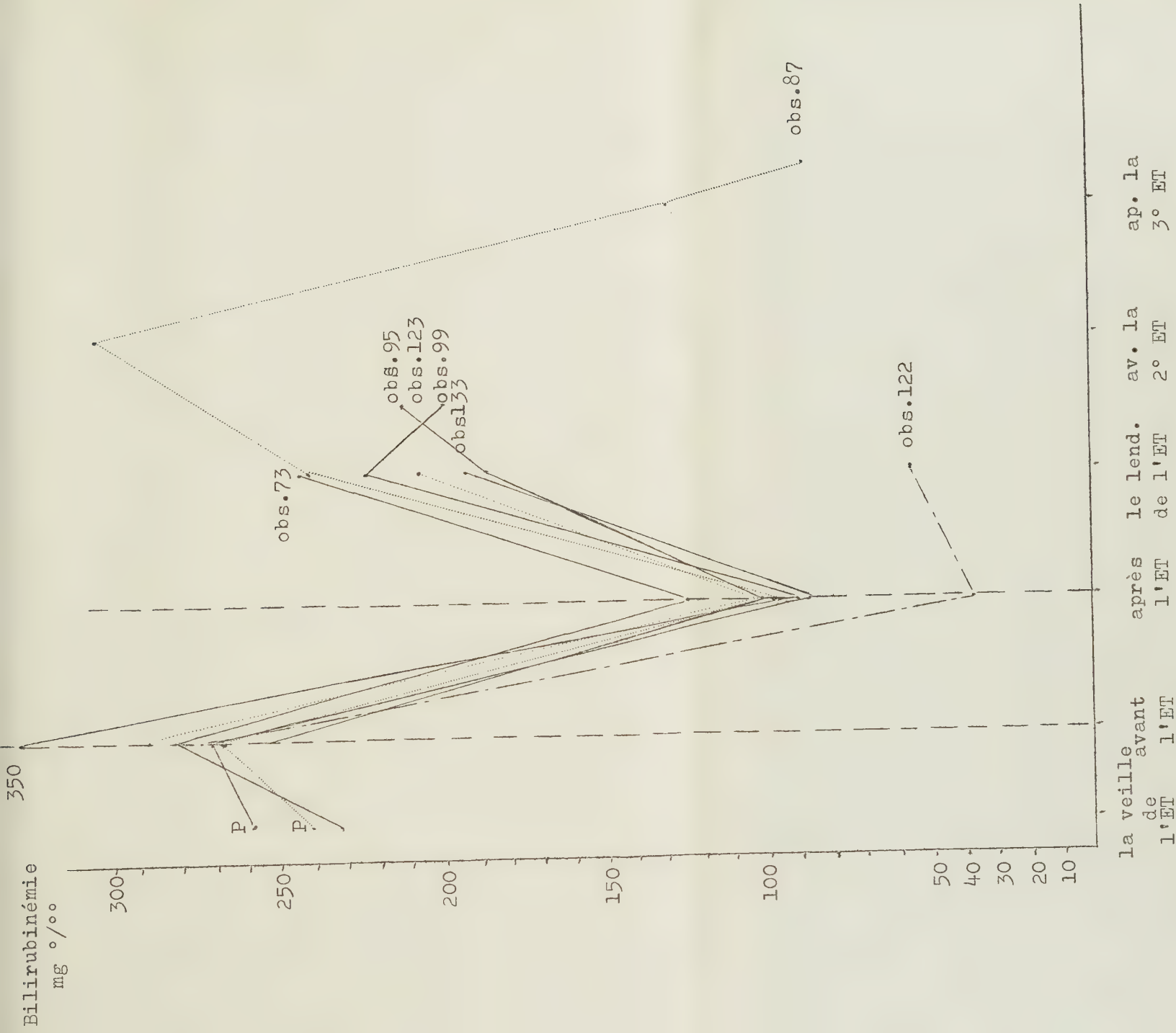
Dans le tableau ci-contre les courbes de bilirubinémie des enfants ayant reçu deux perfusions, montrent que après avoir descendu la bilirubine sanguine pouvait remonter, prouvant la réalité de la descente due à la perfusion. Une deuxième perfusion devenait nécessaire. Spontanément, l'augmentation de la bilirubinémie se fait assez régulièrement dans le même sens.

C'est donc un traitement d'intérêt non négligeable qui, en plus de cette action sur la bilirubinémie, corrige les troubles électrolytiques et les déshydratations, met le tube digestif au repos et permet même comme nous l'avons vu de lutter efficacement contre certains troubles respiratoires (Observations 111 - 115).

Exsanguino-Transfusions

C'est le seul traitement qui, actuellement, entraîne une chute notable et durable du taux de bilirubine sanguine. Il évite ainsi de façon à peu près certaine la constitution d'un ictère nucléaire. Il faut naturellement que la quantité de sang échangée soit suffisante pour que ce lavage soit efficace. Mais il existe toujours un phénomène de "rebond" qui est expliqué par BROWN et ZUELZER comme une libération de la bilirubine contenue dans les tissus. En général, ce rebond reste inférieur au taux critique. Mais il l'a parfois dépassé, une deuxième exsanguino-transfusion doit être alors faite. Le tableau n° 2 rapporte les courbes de bilirubinémie avec les chiffres des dosages faits la veille de l'exsanguino-transfusion juste avant l'intervention, tout de suite après et le lendemain. Il visualise la chute post-transfusionnelle qui est en moyenne de 70 p.100, la remontée est beaucoup plus variable selon les cas.

En dehors des cas qui nous paraissaient particulièrement favorables nous avons pratiqué les exsanguino-transfusions presque systématiquement quand le taux de bilirubine atteignait la zone critique. Nous n'avons pas attendu que quelques signes neurologiques nous fassent présager l'ictère nucléaire comme le suggèrent de faire LINNEWEH et BICKEL. Nous craignons toujours son installation qui peut être des plus rapides, une apnée mortelle résu-mant ces signes. Certes, nous faisons ainsi un certain nombre d'exsanguino-transfusions superflues. Toutes les études et notamment la revue descas anciens de l'Ecole de Puériculture de Paris ont montré



Evolution de la bilirubinémie sous l'influence
de l'exsanguino-transfusion

que quelques enfants résistaient à de fortes bilirubinémies et guérissaient sans ictère nucléaire. C'est ainsi que F. ALISON et J. MICHELIN ont revu en 1953 cinq anciens prématurés dont la bilirubinémie avait dépassé 300 mg p.1000 et qui étaient tout à fait normaux plus d'un an après. De 1954 à 1957 il y a eu 26 décès par ictère nucléaire sur 2159 admissions soit 1,2 p.100. C'est un taux modeste mais sûrement pas négligeable par rapport au très faible taux de mortalité des exsanguino-transfusions chez les prématurés qui contrairement aux apparences, paraissent bien les supporter comme le constate LUCEY (1960).

Nous ne suivons donc pas à ce sujet l'opinion de ceux qui estiment inutile de pratiquer l'exsanguino-transfusion étant donné la fréquence modérée des ictères nucléaires des nouveau-nés en dehors de l'incompatibilité foeto-maternelle (MORES 1959)

Mais la condition première pour faire une application judicieuse de ces divers traitements est une surveillance clinique et biologique sans défaillances par un personnel médical et infirmier entraîné aux soins des prématurés, pour intervenir à temps, ni trop tôt pour ne pas faire des interventions superflues, ni trop tard pour agir efficacement et sans risques sur un enfant encore en bon état.

Il est possible que l'amélioration de nos statistiques en 1960 (disparition des ictères nucléaires) soit en rapport avec la mise au point de la thérapeutique décrite plus haut. L'avenir dira si cet espoir se confirme.

		P.N	Terme	Circonstances de l'accouchement Présentation	GROUPES	
					Mère	Enfant
M. Sylvie	F	I650 8	30 ser.	Travail : 26 h Céph.	BRh -	ORh -
G. Annie	F	2I00	32	Céph. resp. immédiate cris 3 m.ap.	ABRh+	ABRh-
B. Roberto	M	I'40	26	Céphalique	?	ARh +
B. Daniel	M	I400	30	Céphalique	ABRh+	ARh +
B. Mireille	F	I800	32	Céph. 1 ^{er} né	BRh +	BRh +
B. Bernard	M	2I00	32	Gemellaire 2 ^o né. Céph.	BRh +	BRh +
L. Yannick	M	I750	30 1/2	Céphalique	ARh +	ARh +
3. Pascale	F	I850	33	Céph. 1 ^{er} cri après désobs.	BRh +	BRh -
G. Béatrice	F	I260	26	2 ^o née gemel. siège complet	ARh +	ARh +
F.B. Frédériq.	F	I700	29	Céph.	ORh +	ARh +
<u>S.B. Sandra</u>	F	I550	32	Céph.	ORh +	ORh +
S. Martine	F	I640	33	Céph.	ARh +	ORh +
T. Philippe	M	I640	?	Céph.	ORh +	ARh +

TRAITEMENT : Cortancyl _____
 Bilirubinémie : _____
 mg %

Signes
 associés

Evolution

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

180

207

TB à 4 mois

268

322

HM

Marche à 18 mois
 N à 22 mois

225

B à 7 mois

212

255

HM

Crise convulsive en
 mars 60. Marche à
 18 mois. EEG :
 rythme un peu lent

207

245

HM

Marche à 16 mois
 N à 20 mois

210

Marche à 18 mois
 N à 23 mois

245

Marche à 17 mois
 N à 22 mois

230

Ecchymoses B à 8 mois
 pieds

215

Marche avec appui
 à 18 mois

ET

297

Anoxie II N à 23 mois

270

N à 4 mois ½

220

Anoxie III Marche à 1 an
 N à 19 mois

14	D. Didier	M	I375	30	Céph.	BRh +	ARh +
15	D. Elisabeth	F	I760	32	Céph. forceps T=10h Gemel. lère née	ORh -	ORh -
16	H. Philippe	M	I640	28	Céph.	Arh +	Arh +
17	<u>G. Jean-Fr.</u>	M	I840	31	Siège complet T+45m désobstruction	ARh +	ARh -
18	M. Brigitte	F	I530	29	Infection amnio- tique. Céph.	ORh +	ORh +
19	M. Monique	F	I560	29	Céph.	BRh +	ABRh+
20	L. Michel	M	I870	31	Procubitus ins. marginal du placenta	ORh +	ORh +
21	L. Michel	M	I700	28	Céph.	?	ARh + Coombs-
22	L. Roland	M	I900	30	Céph. hydramnios	ORh +	ORh +
23	<u>J. Pascal</u>	M	I820	31	Céph. T=18h30	ORh +	ORh +

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

238

200

240

ET 265

225 P

212

225

215

242

ET 265

HM

N à 8 mois

Hématome
du cuir
chevelu

N à 21 mois
Marche à 15 mois

HM

Marche à 18 mois

Ecchymo-
ses ++
Anoxie I

HM IN

Polysérite à
pyocyannique

HM

Marche à 18 mois
N à 21 mois

Anoxie I

Marche à 17 mois
N à 21 mois

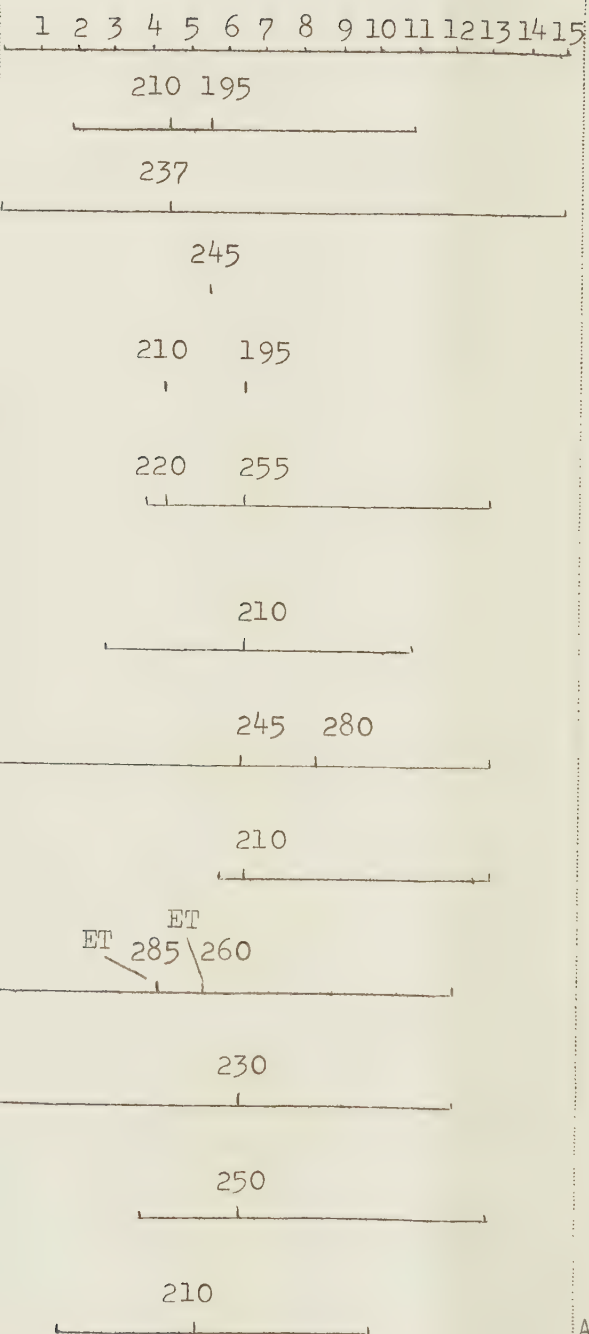
HM

HM

Marche à 14 mois
N à 18 mois

Marche à 13 mois
B à 17 mois ½ mais
crise convulsive
localisée ½ corps
à 17 mois. EEG N

24	CH. Francis	M	1950	29	Céph.		ORh +
25	L. Dominique	M	1830	32	Céph.	ARh -	ARh -
26	B. Jean-Louis	M	1660	28	Céph.	ORh +	ORh +
27	B. Bruno	M	2100	34	Gémellaire 1 ^o né siège	ORh +	ORh +
28	V. Olivier	M	2200	34	2 ^o né siège	ORh +	ARh +
29	C. Isabelle	F	1760	30	Céph.	ORh +	ORh +
30	R. Charles	M	1980	34	Céph.	ARh +	ARh +
31	H. Amédée	M	2325	32	Céph.	ORh +	ORh +
32	B. Jean-Fr.	M	1475	28	Siège	ORh -	ORh + Coombs
33	B. Patrick	M	1700	30	Gémel. 1 ^o né Céph.	ORh -	ARh + Coombs
34	D. Jean-Fern.	M	1700	36	Céph. resp.imm. 1 ^o cri ½ h après	ARh +	ORh +
35	A. Francis	M	1760	30	Céph.		ARh +



HM

HM

HM

HM

HM

Anoxie II

Se tient assis à
1 an, debout 19 m.

Marche à 16 mois
N à 20 mois

Marche avec appui
à 20 mois,
réf. +vifs à G.

Marche à 14 mois
B à 20 mois

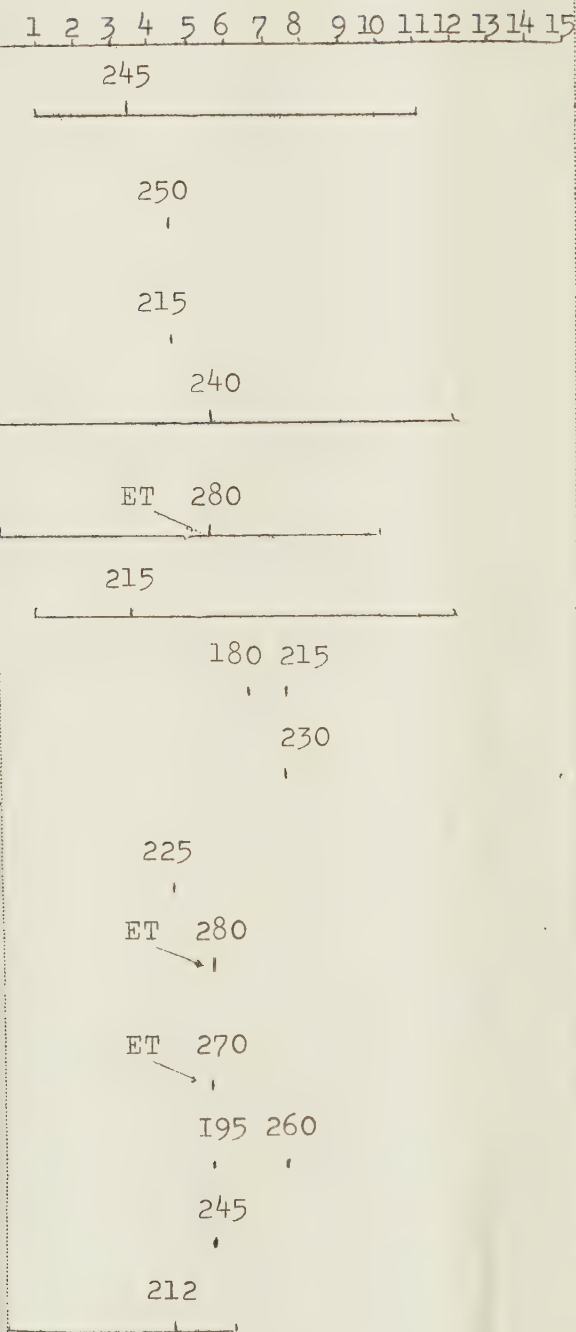
Marche à 16 mois
N à 20 mois

Marche à 17 mois
N à 19 mois $\frac{1}{2}$

Marche à 16 mois

Marche à 19 mois

36	D. Philippe	M	1440	31	Céph.	ORh +	ORh +
37	D. Jean-M.	M	1850	30	Siège (Fracture de l'humérus)	ARh +	ARh +
38	D. Gilles	M	1850	35	Céph.	ORh +	BRh +
39	G. Catherine	F	1850	31	Céph.	ABRh+	BRh +
40	O. Vincent	M	2000	34	Céph. 22 h	ORh +	ORh +
41	G. Isabelle	F	1500	29	Céphalique placenta praevia	ORh +	ORh +
42	A. Sylvie	F	1990	32	Céph.	ORh +	ORh +
43	M. Marie-P.	F	1750	30	Céph.	ARh -	ARh + Coombs-
44	H. Van Thi	M	1750	33 ½	Céph.	BRh +	BRh +
45	L. Philippe	M	1930	33	Siège décompleté	ARh +	ARh -
46	M. Didier	M	2100	32	Céph. 1°né Gem.	ORh +	ORh +
47	M. Roland	M	2000	32	Gem. 2°né Céph.	ORh +	ORh +
48	N. Thierry	M	1830	36	Gém. 2°né Céph.	ABRh+	ARh +
49	M. Karyne	F	1000	26	Céph. né en état de mort appar. cri 1/4h après	ORh +	BRh +



HM

Marche avec appui
à 18 mois.

Marche à 14 mois
N à 18 mois

Marche à 18 mois

Anoxie I

B à 11 mois

Marche à 18 mois

Marche à 16 mois
N à 18 mois

HM

Ecchymo-
ses
Anoxie I

Marche avec appui
à 18 mois

Marche à 18 mois

Anoxie III

Marche avec appui
à 18 mois

50	M. Jean	M	1940	33	Céph.	ORh +	ORh +
51	<u>S. Jean-Fr.</u>	M	2050	30	Céph. resp. im. cri 3 m après	ARh +	ARh +
52	V. Constance	F	1600	30	Césarienne resp. au bout de 10 m	ORh +	ORh +
53	C. Philippe	M	1750	28	Céph.	ARh +	ORh +
54	L. Anne	F	1340	32	Céph.	BRh +	ORh +
55	L. Hervé	M	1850	32	Céph.	ARh +	ARh +
56	<u>D. Alain</u>	M	2100	?	1° cri ap. désob.	ARh +	ARh +
57	<u>S. Joël</u>	M	1800	28	Siège comp. T = 17 h 30	BRh +	ARh -
58	P. Pascal	M	2100	30	Céph. forceps		ARh +
59	F. Luc	M	1100	26	Siège décomplété	ORh +	ORh +
60	D. Annie	F	1860	29	Céph.	ARh +	ORh +
61	L. Jocelyne	F	1800	28	Gem. 1° né Céph. cri qq. m après	ARh +	ARh -

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

225

HM

ET 250

Anoxie I Marche avec appui
à 17 mois. Hyper-
tonie légère du
côté droit.
Dents jaunes

210

HM ?

B à 6 mois

207 210

Marche avec appui
à 1 an

230

Anoxie II

230

B à 6 mois

ET 295

Crises
conv. HM

ET 360 P 290

Ecchym. à 16 mois marche
avec appui.
Dents jaunes

207

HM

+

P 260 P 255

IN HCM Absès pulmonaires

Anoxie III Se met debout à
15 mois.
Dents jaunes

P 233

HM

R. Virginie	F	2050	30	Gem. 2°née Siège	ORh +	ORh +
P. Laurent	M	2270	33	Céph. forceps	ARh +	ARh +
S. Thierry	M	970	27	Siège resp.imm. cri 1 h après	ARh +	
M. Bruno	M	1900	32	Céph.	ORh +	ARh + M.A.+ faible
B. Martine	F	2100	31	Césarienne	ARh -	ARh -
R. Marie-Ch.	F	1600	?	Céph. 20 h 35	ARh +	ARh +
M. Josée	F	1400	34	Gém. 2° née Céph.	ARh +	ORh +
G. Elisabeth	F	1680	31	Céph.	ORh +	ORh +
P. Patrick	M	1460	?	Céph.	ORh +	ORh +
M. Catherine	F	1900	31	Céph.	BRh +	ARh +
T. Gilles	M	2020	32	Céph.	ARh +	ORh +
A. Annie	F	1800	31	Céph.resp.imméd. 1er cri après désobstruction	ARh +	ORh -

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

225

1

126 P
(St A.)

+

138 P
(St A.)

235

230

P 265 ET 243

205 P

P 260 P

295 240

225

ET 285

Ecchym.

Ecchym. B à 4 mois

IN - Pérítionite purulente

Malform. A 14 mois dev. psych.
luxation moteur N
hanches appareillée

HM

HM DCD d'une affect.
pulm.chr. à 5 mois

HM

Méningite AB à 1 an
à fecalis
alcalige-
nes

G. Laurence	F	2000	32	Céph.	ARh +	ARh +
B. Nicolas	M	630	28	Céph.	-	-
L. Pascal	M	1950	30	Céph.	ABRh-	BRh + Coombs-
H. du V. Thier.	M	2090	33	Céph.	ARh +	ARh +
J. Michel	M	2150	32	Céph.	ORh +	ORh +
J. Patricia	F	1740	29	Céph.	ARh +	ARh +
L. Brigitte	F	1500	28	Céph. procidence ds mains et pieds	ORh +	ORh +
F. Christine	F	1800	30	Gem. 1 ^o née siège décomplété	ARh +	ARh -
M. Thomas	M	1000	32	Céph. resp. imm. cri 3 m après	ORh +	ARh +
R. Alain	M	1550	31	Céph.	ARh -	ORh + Coombs
L. Brigitte	F	1830	28	Céph.	ABRh+	ARh -
B. Véronique	F	1840	30	Gem. 1 ^o née Céph.	ORh +	ARh +
B. Catherine	F	2060	30	Céph. 2 ^o née	ORh +	ARh +
D. Claire	F	1770	30	Céph.	ORh +	ARh +

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

240

†

280 P 240

240 P

280 P

213

205

200

205

230 178

200

205 182

220

235

243 P^{ET} 270^{ET} 308

HCM IN

Anomalie surrén.
Hypospadias

N à 11 mois.
dents jaunes

HM

à 1 an se tient
debout

HM

N à 6 mois

Ecch.HM

N à 5 mois

N à 6 mois

HM

N à 8 mois

N à 7 mois

N à 8 mois

Anoxie I

Se tient assise à
10 mois

88	G. Annick	F	1610	?	Céph.	ABRh-	ARh + Coombs
89	F. Marie-L.	F	1690	30	Céph.	ARh -	ABRh
90	G. Pascal	M	1740	28	Césarienne cri 10 m après	ORh +	ORh +
I	P. François	M	1300	29	Céph. Gem. 1 ^o né	ORh +	ORh +
2	D. Roselyne	F	1650	33	Siège complet	ARh +	ORh +
3	T. Annie	F	1790	31	Gem. 2 ^o née Céph.	ABRh+	BRh +
4	H. Dris	M	1930	30	Céph.	ORh +	ORh +
5	S. Philippe	M	1890	27	Céph.	ARh -	ARh + Coombs
6	P. Pascal	M	2200	34	Céph.	ORh +	ORh +
7	M. Martine	F	1450	28	Céph.	ARh +	ARh +
8	B. Hélène	F	1950	30	Céph. cri après désobstruction	ARh -	ARh + Coombs
9	O.G. Pauline	F	2500	33	Céph.	ARh +	ARh +
0	C. Fabienne	F	2000	32	Siège décompleté Gemel. 2 ^o née	BRh +	BRh +
	B. Valéry	F	2125	35	Céph.	ARh +	ARh +
	G. Fabienne	F	1750	30	Céph. Forceps	ARh +	ARh +

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

213



N à 9 mois

233



230



P 245 205



HM

215



Ecchym.

220



205



ET 295



Anoxie I S'est tenu assis
à 7 mois. B à 9 m

243

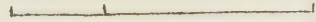


208



HM

225



ET 365



B à 8 mois

205



Ecchym.

235



B à 6 mois

232



HM

03	C. Frédérique	F	2070	35	Céph.	ORh -	ORh + Coombs
04	B. Brigitte	F	2600	32	Céph.	ARh +	ORh -
05	P. Jean-Yvon	M	1680	27	Céph.	ORh -	ORh + Coombs
06	G. Philippe	M	1800	35	Céph.	ORh +	ORh +
07	L. Christophe	M	2400	28	Céph. resp. imm. 1er cri après ré- animation	ORh +	ORh +
08	H. Christine	F	1260	28	Céph.	ARh -	ARh + Coombs
09	S. Dalila	F	1750	33	Césarienne	ARh +	ARh +
10	B. Martine	F	1750	29	Céph. forceps Gémel. 1ère née	ORh +	ORh -
11	P. Monique	F	1850	30	Siège décompleté	ARh +	ARh +
12	J. Sylvette	F	1750	29	Céph.	ORh +	ARh + MA + faibl
13	Z. Hélène	F	1900	30	Céph. forceps	ARh +	ABRh+
14	D. Caroline	F	1600	30	Céph.	ORh -	BRh + Coombs MA + faible
15	G. Anne-Marie	F	1700	26½	Céph.	ORh +	ORh +

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

P 225



Anoxie I

215



Ecchym. N à 7 mois

P 275

P 280



240



HM

Sourire à 2 mois
Hypertonie génér.
à 6 mois

200



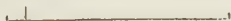
P 258 P 245



P 260



220

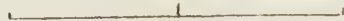


P 210 P 190



Ecchym.
HM

233



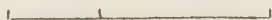
P 250 P 235



HM

B à 5 mois

207



P 215 P 270 (lyse)



Ecchymo. B à 4 mois ½
Anoxie II

16	B. Pascale	F	1050	26	Céph. T = 27 h	ARh +	ORh +
17	L. Franck	M	1720	35	Gem. 1 ^o né Céph. T = 25 h	ARh +	ARh +
18	S. Christine	F	1950	33	Céph.	ARh -	ARh + Coombs
19	A. Gabrielle	F	1800	31	Céph. Cri 10m ap.	ORh +	ORh -
20	P. Sylvie	F	1600	29	Céph.	ORh +	ARh + MA + faibl
21	B. René	M	1830	30	Céph. forceps	ARh +	ARh +
22	L. Anita	F	1600	21	Céph.	ORh +	ORh +
23	G. Didier	M	2600	32	Céph.	ORh +	ARh +
24	P. Guy	M	1800	32	Céph.	BRh +	ABRh+
25	M. Olivier	M	2060	31	Gem. 1 ^o né Céph.	ORh +	ARh -
26	M. Pascal	M	2170	31	Céph. 2 ^e me né	ORh +	ARh -
27	M. Caroline	F	1700	30	Gem. 1 ^o né Céph. Latérocidence du bras G.	ORh -	ARh -
28	O. Christian	F	1900	33	Céph. forceps	ARh +	ORh +
29	B. Dominique	M	1720	31	Face	ORh +	ORh +
30	L. Lionel	M	1960	30	Céph.	ARh -	ARh -

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

210

235

P 240 210

255

220

ET 280

ET 280

ET 300

P 207

280 (Periston (30 cc)

P 280

P 260

ET 310

ET 295

P 250

HM

HM

31	<u>L. Claude</u>	M	1750	32	Céph. forceps	BRh +	ABRh
32	B. Sylvie	F	1700	31	Gem 1 ^{onée} Céph.	BRh -	BRh Coomb
33	<u>D. Philippe</u>	M	1700	32	Gem. 2 ^{oné} . Siège complet	ARh +	BRh
34	P. Pascale	F	1740	30	Céph.	ORh +	ORh
35	L. J. Marc	M	1960	32	Gem. 1 ^{oné} Siège complet	ARh +	ARh
36	<u>A. Thierry</u>	M	2040	34	Céph. forceps	BRh +	BRh
37	T. Christian	F	1950	32	Céph.	ORh +	ORh

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

ET 320 ET 280

HM

215

P260 ET275

HM

echym.

210

HM

215

ET 280

TB à 3 mois

215

Légende :

ET : Exsanguino-transfusion

P : Perfusion de plasma

HM : Hémorragie méningée

IN : Ictère nucléaire

St.A. : Hôpital Saint-Antoine

CONCLUSIONS

-:-

1°- L'ictère nucléaire sans incompatibilité sanguine foeto-maternelle est une complication redoutable de l'ictère néo-natal du nouveau-né prématuré, soit qu'il entraîne la mort, soit qu'il guérisse au prix de lourdes séquelles neuro-psychiques réalisant "l'encéphalopathie bilirubinémique".

2°- Sa fréquence n'est pas négligeable. Il est responsable de 2 à 16 p.cent des décès de prématurés au cours des premières semaines de la vie. Au Centre de Prématurés de l'Ecole de Puériculture de la Faculté de Médecine de Paris pendant les années 1954 à 1957 (inclus) un total de 26 décès par ictère nucléaire sur 2.159 admissions a été enregistré, soit 1,2 p.cent.

3°- Le tableau clinique en est bien connu : l'ictère cutané n'apparaît pas dans les premières heures de la vie, mais vers la 2^e heure et même plus tard (2^e ou 3^e jour). Il augmente plus ou moins rapidement avec un maximum entre le 5^e et le 8^e jour et plus particulièrement le 6^e jour. C'est à ce moment qu'apparaissent les signes propres à l'ictère nucléaire - essentiellement neurologiques :

- modifications du tonus - hypo ou hypertonie - opisthotonos,

- troubles de la conscience - somnolence ou agitation,
- troubles oculaires - mouvements anormaux ou paralysies

souvent accompagnés de troubles respiratoires et digestifs.

Ils signalent l'atteinte des noyaux gris centraux que la vérification montre imprégnés de bilirubine libre (dite bilirubine indirecte).

4°- Mais il n'y a pas de parallélisme absolu entre les taux de bilirubine libre dans le sang et sa fixation sur les noyaux gris centraux. Dans certaines observations, malgré un taux élevé de bilirubinémie indirecte, il n'y a pas eu d'ictère nucléaire alors qu'à l'inverse dans d'autres où la bilirubinémie était basse, la mort est survenue par ictère nucléaire.

C'était le plus souvent des enfants de petit poids.

Il existe cependant une "zone" de bilirubinémie indirecte que l'on s'accorde à considérer comme critique : 18 à 20 mg p.cent pour la plupart des auteurs - 20 à 25 p.cent pour d'autres - 28 mg p.cent d'après la technique utilisée dans le laboratoire du Centre de Prématurés de l'Ecole de Puériculture.

5°- Le traitement est préventif : empêcher la fixation de la bilirubine libre sur les noyaux gris centraux. L'anoxie, les infections, sont invoquées comme facteurs favorisants. Il y a lieu, certes, de lutter contre ces facteurs lorsqu'ils existent, mais ils paraissent contingents. C'est en réalité l'immaturité hépatique du prématuré qui serait responsable de la montée de la bilirubine.

binémie libre dans le sang par insuffisance de la glycurono-conjugaison qui transforme la bilirubine libre en bilirubine conjuguée, facilement éliminable par la bile. Il est donc logique de chercher à freiner la montée de la bilirubinémie et à l'empêcher d'atteindre des taux dangereux. Différentes thérapeutiques ont été proposées dans ce but :

- acide glycuronique
- corticoïdes
- extraits hépatiques
- polyvinyl pyrrolidone de faible poids moléculaire
- perfusion de plasma
- Mais la seule thérapeutique capable de faire baisser d'une manière constante et importante la bilirubinémie est l'exsanguino-transfusion.

6°- Le rôle aggravant de certains produits a été invoqué. Il s'agit notamment de la vitamine K2 hydrosoluble et du sulfisoxazol. Bien que leur nocivité ne soit pas absolument certaine, il est prudent d'éviter leur emploi chez le prématuré.

7°- Nous avons étudié 137 observations de nouveau-nés pesant moins de 2.500 g à la naissance et hospitalisés au Centre de Prématurés de l'Ecole de Puériculture de la Faculté de Médecine de Paris, ayant eu un ictère néonatal important selon les critères indiqués sans incompatibilité sanguine foeto-maternelle.

8°- Les ictères ont été traités par différents procédés, selon des modalités dont l'exposé constitue l'objet principal de ce travail:

a) Les corticoïdes (sous couvert d'antibiotiques), l'arginine et les extraits hépa-

tiques sont employés à titre adjuvant - leur mise en action ne nous a jamais paru entraîner une chute de la bilirubinémie. Mais il n'a pas été possible de constituer deux séries comparables l'une avec ce traitement, l'autre sans - afin de mettre en évidence une éventuelle différence entre les taux maxima de bilirubinémie indirecte.

b) La perfusion intra-veineuse de plasma dilué a été utilisée 34 fois. L'étude de la courbe de la bilirubinémie a montré, de manière indiscutable, qu'un abaissement de celle-ci, ou sa stabilisation, pouvait être obtenu, ce qui est parfois suffisant pour éviter de devoir recourir à l'exsanguino-transfusion.

c) Si cependant, malgré les traitements précédents ou en leur absence, le taux de bilirubine libre dans le sang approche de la zone critique, on doit envisager de recourir à l'exsanguino-transfusion, compte tenu dans une certaine mesure du tableau clinique. Mais il faut se garder d'attendre l'apparition de signes d'ictère nucléaire caractérisés.

Dans ces conditions, 27 exsanguino-transfusions ont été pratiquées. La mortalité a été nulle et la bilirubinémie a été abaissée à des taux convenables, en moyenne de 70 p. cent (bilirubinémie mesurée en début et en fin d'exsanguino-transfusion), grâce à une seule exsanguino-transfusion dans 21 cas et à deux dans 3 autres cas.

9°- Les résultats obtenus sont les suivants :

a) En 1959, sur un total de 574 admissions, il a été observé 4 ictères nucléaires sans

incompatibilité sanguine foeto-maternelle découverts à l'autopsie. Chez 3 des nouveaux décédés, il y avait d'autres lésions capables d'expliquer la mort :

- grande immaturité
- polysérites (méningée et péritonéale)
- hémorragie méningée et inondation ventriculaire.

b) En 1960, sur 533 admissions, aucun ictère nucléaire n'a été observé. Il peut, certes, s'agir d'une série heureuse, mais il faut remarquer que c'est la première fois depuis 1954 qu'une pareille éventualité se réalise. La conduite thérapeutique mise au point dans le courant de l'année 1959, et appliquée en 1960, nous paraît mériter d'être poursuivie.

Elle comporte, sous surveillance clinique et biologique (dosages de bilirubine sanguine) : l'emploi précoce des corticoïdes et des extraits hépatiques - le recours à la perfusion intra-veineuse de plasma dilué, si le taux de bilirubinémie s'élève sans toutefois atteindre la zone critique. Si malgré ce traitement celle-ci est atteinte, l'exsanguino-transfusion est l'arme décisive pour éviter l'ictère nucléaire.

BIBLIOGRAPHIE

- :-

- 1 - R. AIDIN, B. CORNER et G. TOVEY
Kernicterus and Prematurity.
Lancet 1950 258 P.1153
- 2 - F.H. ALLEN, L.K. DIAMOND, V.C. VAUGHAN
Erythroblastosis fetalis : prevention of kernicterus.
Amer. J. Dis. Child. 80 779 (1950)
- 3 - F.H. ALLEN, L.K. DIAMOND
Prevention of kernicterus.
J.A.M.A. (1954) 155 P.1209-1213.
- 4 - A.C. ALLISON
Danger de la vitamine K chez le nouveau-né.
Lancet 1955 I P.669
- 5 - Fr. ALLISON
L'ictère hyperbilirubinémique du prématuré.
Xème Journées d'Etudes du Prématuré.
Paris, décembre 1959.
- 6 - P. ARMITAGE et Pl. MOLLISON
Further analysis of controlled trials of treatment of haemolytic disease of the new-born.
Journal of Obstetrics and Gyn.
60 N°5 (1953)
- 7 - S. AURICCHIO, E. MARTUCCI, V. MORMONA
Effet de la prednisone et de la prednisolone sur l'ictère physiologique

du nouveau-né.

Pediatrics (Naples) T.67 N°I (1959)
P.130-142.

- 8 - J.C.W. BAKKER
Über den Icterus gravis and Kernicterus bei Früngebruten ohne nachweislichen ABO and Rhesus.
Blut gruppen antagonisms.
Acta paediatrica 1954 43 P.529.
- 9 - Y. BERTRAND, M. BESSIS, M. SEJARRA-BLIOL, J. BUHOR, C. KOUPERNIK.
L'ictère nucléaire séquelle de la maladie hémolytique du nouveau-né.
Masson 1952.
- 10 - H. BICKEL et F. LINNEWEH
Austanschtransfusion als prophylaktische Massnahme bei Kernicterus Frühgehorener.
Klinische Wochenschrift.
15 septembre 1957 35 P.129.
- 11 - B.H. BILLING, P.G. COLE, G.H. LATHE
The excretion of bilirubin as a diglucuronid giving the direct van den Bergh reaction.
Biochemical Journal. April 1957
Vol. 65 P.774.
- 12 - B. BLACK-SCHAFFER, S. KAMBE, M. FURUTA, W.C. MOLONEY
Neonatal jaundice and kernicterus.
Amer. Journ. Dis. Child.
1954 87 737-751
- 13 - Th. BOREAU, G. DAVID
Les indications actuelles de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né.
Presse médicale 1957 65 31
P.715-717.

- 14 - S.D. BOUND et T.P. TELFER
Effect of vitamine K dosage
on plasma bilirubin levels in pre-
mature infants.
Lancet 1956 270 P.720-721
- 15 - A.K. BROWN et W.W. ZUELZER
Studies in hyperbilirubinemia.
I. Hyperbilirubinemia of the newborn
unrelated to isoimmunization.
- 16 - A.K. BROWN et ZUELZER W.W. et ROBINSON
II. Clearance of bilirubin from
plasma and extra-vascular space in
newborn infants during exsanguino-
transfusion.
Amer. J. of Dis. Child. 1957 93
- 17 - BUHOT J.
Traitement de la maladie hémolytique
du nouveau-né par l'exsanguino-trans-
fusion.
Thèse Fac. Méd. Paris 1949 N°95
- 18 - W.R. BOWEN et W.J. WATERS
Studies related to the side of inhi-
bitory action of bilirubin on brain
metabolism.
Am. J. Dis. Child. 1957 93 21
- 19 - K. CAMBELL
Jaundice of prematurity.
Med. J. of Australia.
1958 I N°7 P.206-208
- 20 - B. CHILD, V.A. NAGGAR
Jaunisse familiale non hémolytique.
2 cas sans atteinte neurologique.
Pediatrics 1956 18 N°3

- 21 - J. CHAPTAL, C. CAMPO et H. BONNET
Le rôle de l'immaturité hépatique
dans les ictères du nouveau-né
VIIIèmes Journées du NN et du Prématuré.
Paris Octobre 1957
- 22 - J. CHAPTAL, R. JEAN et coll.
Ictère physiologique grave néo-
natal et ictère familial non hémolytique avec ictère nucléaire.
Ann. Ped. Sem. Hôp. 1956 32
P.3883-3886
Ann. Ped. Sem. Hôp. 1957 14 n°8
- 23 - A.E. CLAIREAUX, P.G. COLE et
G.H. LATHE
Icterus of the brain in the newborn
Lancet 1953 II 265 P.1226-1230
- 24 - COLIN, J. et Q. POLONOVSKI
Explorations biologiques en Pédiatrie.
Exp. Sc. Fr. 1955.
- 25 - J. CRIGGLER et V.A. NAGGAR
Congenital familial non hemolytic
jaundice with kernicterus.
Pediatrics 1952 10 P.169-180
- 26 - M. GROSSE, Th. MEYER et I. GERRARD
Kernicterus and prematurity.
Arch. Dis. Child. 1955 30 501
- 27 - M. CROSSE, P. WALLIS, A. WALSCH
Replacement transfusion as a means
of preventary kernikterus of prema-
turity.
Arch. Dis. Child. 1958 33 171 P.403
- 26 - E. CROSO, P. REFINETTI, D. DILASCIO,
A. LUISI
Ictère nucléaire sans association

à une maladie hémolytique chez les
nouveaux-nés.

Pediatrics Vol. XXVIII
Fasc. I (1957).

29 - R.L. DAY

American Journal Dis. Child.
1954 88 P.504

30 - R.L. DAY

Kernicterus further observation on
the toxicity of heme pigments.
Pediatrics 17 925 (1956)

31 - S. DANOFF, A. BAYER, L.E. HOLT

The treatment of hyperbilirubine-
mia of the newborn with sodium
glucuronate.
Pediatrics 1959 23 P.570-580

32 - S. DUNDON

L'hyperbilirubinémie du Prématuré.
Journal of Irish
Méd. Ass. T.43 P.281-287 (1958).

33 - P. EBNOTER et M. VEST

Zum problem der Hyperbilirubinämie
and der Kernicterus.
Annales pediatrici 193 279-289
(1959)

34 - R. FAUVERT, J.P. BENHAMOU

Les ictères à bilirubine libre.
La Revue du Praticien 1960
Tome X N°8 P.831-848.

35 - J. GERRARD

Kernicterus and prematurity
Lancet 1950 2 59 35

36 - J. GERRARD

Kernicterus and prematurity.
Canadian Med. Ass. J. 1957
77 P.661.

- 37 - M.K. GORTEN, S. SHEAN, M. HODSDON,
S.P. BESSMAN
Complications d'hyperbilirubinémie
chez le nouveau-né.
Relation probable avec le métabolisme
de l'ammoniaque.
Pediatrics Vol. 21 N°1 P.27-39
(1958).
- 38 - A.D.T. GOVAN, J.M. SCOTT
Kernicterus and prematurity.
Lancet 1953 I 264. P.611-614.
- 39 - Cl. GUMPELSON
Contribution à l'étude de l'ictère
nucléaire.
1958 Thèse Paris F.M. N°204.
- 40 - J. HALLEZ
Ictères du Nouveau-né.
Le Nourrisson
Paris (43ème année) 5 P.215-220 1955
- 41 - R.C. HARRIS, J.F. LUCEY, J.R. Mac LEAN
Kernicterus in premature infants as-
sociated with low concentrations of
bilirubin in the plasma.
Pediatrics 21 (1958) P.875-883
- 42 - G.H. HOLMAN
Etudes sur l'hyperbilirubinémie
physiologique chez les prématurés
de race blanche ou noire.
Pediatrics 22 N°6 (déc. 1958)
- 43 - A. HOTTINGER
L'ictère nucléaire chez les préma-
turés non érythroblastiques.
VII° Journées du Prématuré
Ecole de Puériculture, Paris 1956.

- 44 - A. HOTTINGER
Id.
Ann. de Péd. (1957) 33 N°47-48
P.495-505
- 45 - A. HOTTINGER
Immaturité hépatique et traitement
de l'ictère nucléaire du prématuré.
Indian J. Ped. 25 P.184 1958.
- 46 - D. HSIA, J. ALLEN, S.S. GELLIS,
K. DIAMOND
Erythroblastosis fetalis. Studies
of serum bilirubin in relation to
kernicterus.
New England J. Med. 247 P.668-671
(1952)
- 47 - D. HSIA, J. ALLEN, S.S. GELLIS,
L.K. DIAMOND
Serum bilirubin levels in the new
born infants.
J. Pediat. 42 277 (1953).
- 48 - G. JELIN, R. SCHMID, S.S. GELLIS
Administration of glucuronic acid to
icteric new born infant.
Pediatrics 1959 23 P.92
- 49 - H. KELLNER, J. STOERMER
Der Kernicterus, seine Pathogenese
and Therapie unter Berücksichtigung
neuer Erkenntnisse über das direkte
und indirekte Bilirubin.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
Stuttgart 1958 83 N°45
P.1983-1987
- 50 - C.A. KOCH, D.V. JONES, M.S. DINE
E.A. WAGNER

L'hyperbilirubinémie chez le prématuré.

Jal of Pediatrics vol.55 N°1 1959
P.23-29

51 - C. KOUPERNIK, et J. BUHOT

Les complications neurologiques des ictères néo-nataux non liés à la maladie hémolytique.

Arch. Fr. de Péd. 1952 9 P.953-961

52 - J. KUTOR

Prevention of nuclear kernicterus in premature birth by Periston N

Gyermek gýsgyászat 1958 9 P.41-46

Résumé in Excepta Medica section VII
14 N°2 Février 1960

53 - LACOMME, CHABOUN, NICOLLE, BOREAU,
DAVID

Ictère grave du prématuré.

Journées du Prématurés.

Paris, Octobre 1955

54 - H. LETS, C.P.J. RUTHVEN

Effet de la tri-iodothyronine au cours de l'hyperbilirubinémie néo-natale.

The Lancet N°7099 1959 P.371-373

55 - M. LELONG, A. ROSSIER, D. ALAGILLE,
E. MARCHAND

Etude fonctionnelle du foie à l'aide du complexe prothrombique et de l'électrophorèse.

Revue Int. Hépat. 1955 8

P.II29-II51

56 - M. LELONG

L'ictère nucléaire du prématuré.

Ann. Ped. Bâle septembre 1956

N°3 P.257-262

- 57 - E. LINNEWERH et H. BICKEL
Prévention de l'ictère nucléaire.
Klin. Wochenschr. 37 953 1959
Résumé in J.A.M.A. 12.3.60 172
P.1185-6
- 58 - J.F. LUCEY
Hyperbilirubinemia of prematurity
Pediatrics T.25 N°4 1960
P.690-710
- 59 - Mac GOWEN J.J. et coll.
Ammonia-metabolism in normal new
born infants and those with idiopa-
-thics hyperbilirubinemia.
Pediatrics 1959. 23 6 1160-1167
- 60 - Th. MEYER
Study of serum bilirubin levels in
relation to kernicterus and prema-
-turity.
Arch. Dis. Child. 1956 31 P.156-175
- 61 - MILLER, C. ARDEN et H.R. REED
Action des concentrations sériques
de bilirubine sur la fonction res-
piratoire du prématuré.
Pediatrics 1958 21 N°3 P.362-369
- 62 - P. MOGGI, M. SERGIO
Bilirubine et hémorragie intra-
-crânienne du nouveau-né.
I. Bilirubinorachie chez le nouveau-
né prématuré et ses rapports avec
la bilirubinémie.
Riv. Clin. Pediat. Firenze 1958 62
3 P.235-242
- 63 - A. MORES, FARGASOVA, E. MINARIKOWA
The relation of hyperbilirubinemia
in newborns without isoimmaturation
to kernicterus.

Acta paediatrica 1959 48 N°6

- 64 - G. MURANO
Bilirubinémie du nouveau-né et corti-
soniques.
Arch. Fr. de Péd. T.XVI N°7 1959
- 65 - G. MURANO et S. AURICCHIO
Corticosteroids in neonatal jaundice
Ann. Paed. Bâle 1959 193
P.342-352
- 66 - N. NEIMANN M. PIERSON
L'ictère nucléaire.
XVIIème Congrès de Pédiatrie de langue
française. Montpellier 1959
Revue Int. Hépat. 1960 10 P.259-316
- 67 - N. NEIMANN, M. PIERSON, N. MANCIAUX,
G. GENTIN
Ictère hémolytique du nouveau-né par
résorption d'hématome.
11ème Journées d'études du prématuré
Octobre 1960
- 68 - G. NEWNS
Ictère nucléaire et bilirubinémie.
VIII Journées d'Etudes du Prématuré
Octobre 1957
- 69 - G.B. ODELL
Etude sur l'ictère nucléaire :
fixation protéinique de la bilirubine
J. of Clin. Investigation 1959
38. N°5 P.823-834
- 70 - G.B. ODELL
La fixation de la bilirubine par les
protéines et ses rapports possibles
avec l'ictère nucléaire.
In J.A.M.A. Jnl Di. Children 98
N°4 nov. 1959 N°101 P.624

- 71 - A. ROSSIER, J. MICHELIN
L'ictère nucléaire du prématuré sans
incompatibilité rhésus.
Sem. hôp. Paris 1956 N°42-43
P.332
- 72 - A. ROSSIER
L'ictère nucléaire du prématuré
Etudes néo-natales 1957 VI N°2
P.51-77
- 73 - R. SACREZ, J.G. JUIF, G. HEUMANN
R. VOGEL
L'ictère nucléaire non érythro-
blastique prolongé.
Réunion pédiatrique de l'Est
4 décembre 1954
- 74 - R. SACREZ, J.G. JUIF, L. FRUHLING
et coll.
L'ictère nucléaire non érythro-
blastique du nouveau-né.
Ann. Ped. Sem. Hôp. 1956
32 P.586-604
- 75 - W.A. SILVERMAN, D.H. ANDERSEN,
W.A. BLANC, D.N. CROZOER
A difference in mortality rate and
incidence of kernicterus among pre-
mature infants allotted to prophylactic
antibacterial regimens.
Pediatrics 1956 18 N°4 614
- 76 - STEMPER et ZETTERSTORM
Cerebral fluid bilirubin in the
neonatal period.
Acta paediatrica nov.1954 P.587-591
- 77 - SUTEW W. , MOLONEY W.C., MARGOLES Cl.
Kernicterus in Japanese infants.
Pediatrics 1956 17 P.349

- 78 - O. TEZNER et J. LEVY
Frühgeburtenikterus
Annals paediatrica (Bales) 1959 193
4 P.247-254.
- 79 - V.C. VAUGHAN, F.H. ALLEN, L.K. DIAMOND
Erythroblastosis fetalis. Further
observations on kernicterus.
Pediatrics nov. 1959 6 N°5 P.705
- 80 - M. VEST
Austauschtransfusionen zur Verhütung
von Kernicterus bei der Hyperbili-
rubinemia der Frühgebursten et Neue-
geborenen.
Schweiz. Med. Wochenschrift.
1948 88 N°9
- 81 - M. VEST
Insuffisance de glycuro-conjugaison
hépatique et hyperbilirubinémie du
nouveau-né.
Arch. Dis. Child. 1958
33 171 P.473
- 82 - F.S. VOGEL
Studies on the pathogenesis of
kernicterus.
J. of Exp. Med. 1953 2 Vol. 98
P.509
- 83 - W.J. WATERS, D.A. RICHERT H.H. RAWSON
Bilirubin encephalopathy.
Amer. J. of Dis. Child.
1953 2 vol. 86 P.483
- 84 - W.J. WATERS, W.R. BOWEN
Bilirubin encephalopathy.
Studies related to cellular
respiration.

Amer. J. Dis. Child. 1955 90 P.603

85 - W.J. WATERS

The prevention of bilirubin encephalopathy.

Journ. of Pediatrics. Mai 1958

52 P.559-565

86 - G. WOHLMUTH et P. KISS

Periston "N" zur behandlung der icterus von frühgebuten.

Arch. für. Kinderheilkunde 1958

158 N°3 P.253-256

87 - WONG HOCK BOON

Ictère nucléaire non associé à une maladie hémolytique.

Arch. of Dis. Childhood

1957 32 N°162 85

88 - W.W. ZUELZER, T. MUDGETT

Kernicterus. Etiology study based on analysis of 55 cases.

Pediatrics 6 N°3 P.452 1950

-:-

-:-

